Aus dem Institut für Gerichtliche Medizin
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. H. J. Mallach

VERGLEICHENDE PHARMAKOPSYCHOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN NACH ORALER UND PARENTERALER APPLIKATION VON 50 MG DIKALIUM-CHLORAZEPAT

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät
(Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Anton Josef Kleinschmidt
aus Boos/Memmingen

1980

Aus dem Institut für Gerichtliche Medizin
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. H. J. Mallach

VERGLEICHENDE PHARMAKOPSYCHOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN NACH ORALER UND PARENTERALER APPLIKATION VON 50 MG DIKALIUM-CHLORAZEPAT

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät
(Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Anton Josef Kleinschmidt
aus Boos/Memmingen

1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Prof. H. Heimann

Berichterstatter: Prof. Dr. med. M. Staak
(Prof. Dr. med. H. J. Mallach)

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG	1
1.1.	Problemstellung	1
1.2.	Klinische Eigenschaften von Dikalium-Chlorazepat	2
2.	METHODIK	4
2.1.	Probandenkollektiv	4
2.2.	Untersuchungsverfahren	7
2.2.1.	Leistungsmessungen	7
2.2.1.1.	Wiener Reaktionsgerät	7
2.2.1.2.	Leistungsprüfgerät	7
2.2.1.3.	Wiener Determinationsgerät	8
2.2.2.	Subjektive Befindlichkeit	10
2.2.2.1.	Polaritätsprofil	10
2.2.2.2.	Depressionsfragebogen	11
2.2.3.	Begleitende Beobachtungen	11
2.2.4.	Psychovegetative Messungen	11
2.2.4.1.	Herzfrequenzmessung	12
2.2.4.2.	Atemfrequenzmessung	12
2.2.4.3.	Blutdruckmessung	12
2.2.4.4.	Hautwiderstandsmessung	13
2.3.	Versuchsdurchführung	14
2.3.1.	Vorversuche	14
2.3.2.	Versuchaufbau	14
2.3.2.1.	Untersuchungsvorbereitungen und Standardisierung	17
2.3.3.	Zeitlicher Ablauf und Gewinnung der Meßdaten	17
2.3.3.1.	Ablauf der Leistungsmessungen	17
2.3.3.2.	Ablauf der Messungen "Subjektive Befindlichkeit"	18
2.3.3.3.	Ablauf der psychovegetativen Messungen	18
2.3.4.	Chemisch-analytische Bestimmungen von Nordiazepam und Oxazepam im Serum und Harn	19
2.3.4.1.	Serum	19
2.3.4.1.1.	Freies Nordiazepam	20
2.3.4.1.2.	Chlorazepat	20

		Seite
2.3.4.2.	Harn	22
2.3.4.2.1.	Freies Nordiazepam	22
2.3.4.2.2.	Chlorazepat	22
2.3.4.2.3.	Nordiazepam, Oxazepam, Chlorazepat	23
2.4.	Statistische Auswertung	24
3.	ERGEBNISSE	26
3.1.	Serumbestimmungen	26
3.1.1.	Konzentrationen von Dikalium-Chlorazepat	26
3.1.2.	Konzentrationen von Nordiazepam und Chlorazepat	30
3.2.	Harnbestimmungen	34
3.2.1.	Konzentrationen von Nordiazepam und Chlorazepat	34
3.2.2.	Konzentrationen von Dikalium-Chlorazepat und Oxazepam nach Glucuronidase	34
3.3.	Leistungsmessungen	35
3.3.1.	Wiener Reaktionsgerät	35
3.3.2.	Leistungsprüfgerät	41
3.3.3.	Wiener Determinationsgerät	45
3.3.3.1.	Programm R 2	45
3.3.3.2.	Programm D 5	47
3.3.3.3.	Programm D 3	50
3.4.	Subjektive Befindlichkeit	54
3.4.1.	Polaritätsprofile	54
3.4.2.	Depressionsfragebogen	66
3.5.	Psychovegetative Messungen	76
3.5.1.	Herzfrequenzmessungen	76
3.5.2.	Atemfrequenzmessungen	78
3.5.3.	Blutdruckmessungen	80
3.5.4.	Hautwiderstandsmessungen	82
3.6.	Begleitende Beobachtungen	84
4.	DISKUSSION	85
5.	ZUSAMMENFASSUNG	88
6.	TABELLARISCHER ANHANG	90
7.	LITERATUR	123

1. EINLEITUNG

1.1. Problemstellung

Die Tranquilizer der 1.4 - Benzodiazepin-Gruppe gehören zu den gegenwärtig am häufigsten verschriebenen Medikamenten. Sie besitzen ein breites Indikationsspektrum und eine im Verhältnis zu ihrer sedativen Potenz niedrige Toxizität (Bertoye und Mitarbeiter 1972; Haase, 1972).

Unter dem Aspekt verkehrsmedizinisch relevanter Leistungsänderungen wurden im Rahmen eines fortlaufenden Versuchsprogrammes bereits pharmakokinetische und pharmakopsychologische Untersuchungen nach oraler Applikation einer Einmaldosis von 20 mg Dikalium-Chlorazepat (TRANXILIUM ^{R}) mit und ohne gleichzeitige Alkoholbelastungen durchgeführt (Staak und Mossmayer, 1978; Staak und Mitarbeiter, 1979, Staak und Mitarbeiter, 1980).

Durch die Einführung einer injizierbaren Applikationsform (TRANXENE ^{R}) in Frankreich und aufgrund der günstigen klinischen Erfahrungen hinsichtlich Verträglichkeit und Wirkung bei psychiatrisch behandelten Patienten wurde der Indikationsspielraum erweitert (Wasselin und Lacassin, 1972). Hierbei wurden jeweils Dosen von 20 mg oder 50 mg injiziert. Als weitere Indikation käme die Anwendung als präoperative Medikation in Betracht. So haben Conner und Mitarbeiter (1975) zeigen können, daß die parenterale Applikation von Lorazepam (7-chloro-5-o-chlorophenyl -1,3-dihydro-3-hydroxy-2-H-1,4 benzodiazepin-2-on) einen besseren sedativen und anxiolytischen Effekt besitzt als Pentobarbital. Gleichzeitig war das Erinnerungsvermögen an die präoperativ durchgeführten Behandlungs- bzw. Narkosemaßnahmen reduziert.

In der vorliegenden Arbeit wurden daher unter standardisierten Bedingungen pharmakokinetische Messungen und pharmakopsychologischen Untersuchungen bei parenteraler und oraler Applikation von 50 mg Dikalium-Chlorazepat im Vergleich durchgeführt.

1.2. Klinische Eigenschaften von Dikalium-Chlorazepat

Dikalium-Chlorazepat ist ein Tranquilizer, der 1966 in Frankreich von der Firma Clin-Midy unter dem Markennamen TRANXENE ® herausgebracht wurde. In der Bundesrepublik Deutschland wird er unter dem Namen TRANXILIUM ® von der Firma Mack, Illertissen, hergestellt und vertrieben. In der Gruppe der Benzodiazepine nimmt er wegen seiner Eigenschaften eine gewisse Sonderstellung ein. Der Vorzug, den Chlorazepat gegenüber dem häufiger verordneten Diazapam hat, besteht hauptsächlich in seiner geringeren Nebenwirkungsrate (Wiersum, 1972; Kasich, 1973), insbesondere der geringeren schläfrigmachenden Wirkung auf die Patienten (Cooper und Mitarb., 1973, Dureman und Norrman, 1975).

Nach der Präparatebeschreibung des gleichartigen Benzodiazepins TRANXENE ® ist eine Verordnung bei psychomotorischen Erregungszuständen (Unruhe), Verwirrung (Delirium tremens) sowie hochgradige Angstzuständen indiziert. Die Applikation ist dabei auf parenteralem (IM oder IV) und oralem Wege möglich.
Übliche Dosierung ist dabei bei Prädelirium und Delirium ein bis zwei Flakons á 50 mg initial, dann alle 2, 4, 6 usw. Stunden, bis die klinischen Symptome verschwinden, während eines Zeitraums von 48 Stunden wenigstens.
Bei Glaukom, Verschluß der Harnwege sowie Herzinsuffizienz ist TRANXENE ® kontraindiziert.
Es wird bei Prädelirium und Delirum tremens eine rasch einsetzende anxiolytische und sedierende Wirkung beschrieben, die bei Prädelirium nach 24 Stunden einen Stillstand der Entwicklung, bei Delirum tremens meist ebenfalls, normalerweise spätestens nach 48 Stunden erzielt. Komatöse Zustände treten trotz anxiolytischer Wirkung und Sedierung nicht auf. Die Abwehrreaktion des Organismus bleibt aufs beste erhalten. Die allgemeine und örtliche Verträglichkeit ist gut (Angaben des Herstellers).

Bei oraler Gabe wird Dikalium-Chlorazepat im sauren Milieu des möglichst nüchternen Magen (pH-Optimum 1,5) schnell hydrolysiert und quantitativ nahezu vollständig in Desmethyl-Diazepam (auch als Nordiazepam bezeich-

net) umgewandelt und als solches resorbiert (Raveux et al. 1969, Abruzzo et al. 1976). Die weitere Metabolisierung durch langsame Umwandlung in Oxazepam und die anschließende Ausscheidung als Glucuron-Säure-Derivat folgt dem Metabolismus unpolarer Benzodiazepine, wie auch beispielsweise dem Diazepam. Das Schema ist nachfolgend vereinfacht dargestellt.

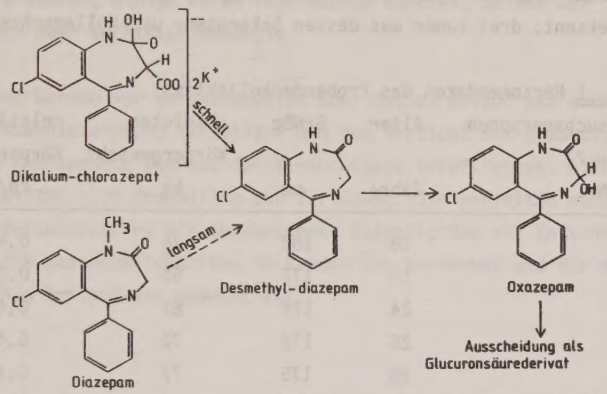


Abb. 1: Schematische Darstellung des Metabolismus von Dikalium-chlorazepat und Diazepam nach oraler Applikation.

Für die akute Toxizität von Dikalium-Chlorazepat wird bei der Ratte eine DL 50 von über 1000 mg/kg per os angegeben. In Langzeitversuchen wurden bei oralen Verabreichungen für die chronische Toxizität Toleranzgrenzen von 24 mg/kg beim Hund und 50 mg/kg bei Ratten gefunden; es traten dabei Veränderungen des relativen Lebergewichts und der allgemeinen Phosphatase auf (Angaben des Herstellers).

Nach einer Dokumentation der Lizenzgeberfirma Clin-Midy ist im Zeitraum von 8 Jahren seit Einführung von TRANXILIUM ^{R} kein letaler Vergiftungsfall bekannt geworden. Bei einer angenommenen DL 50 von 300 mg/kg beim Menschen wären 15 bis 18 g Reinsubstanz Dikalium-Chlorazepat erforderlich - immerhin eine Menge von mindestens 300 Kapseln à 50 mg, die mit Sicherheit durch Erbrechen zum größten Teil wieder ausgeschieden würde.

2. METHODIK

2.1. Probandenkollektiv

Die vorliegende Untersuchung wurde an sieben männlichen Personen durchgeführt, die sich hierfür freiwillig zur Verfügung stellten. Die Gruppe setzte sich aus vier Studenten, zwei Doktoranden und einem Beamten zusammen. Vier der Personen waren dem Versuchsleiter vor Versuchsbeginn unbekannt; drei kamen aus dessen Bekannten- und Kollegenkreis.

Tab. 1 Personendaten des Probandenkollektivs

Versuchspersonen (N = 7) Vp-Nr.	Alter Jahre	Größe cm	absolutes Körpergewicht kg	relatives Körpergewicht kg/cm
V	28	183	76	0,42
1	19	177	65	0,37
2	24	176	81	0,46
3	26	178	72	0,40
4	28	175	72	0,41
5	30	165	55	0,33
6	30	172	75	0,44
Mittelwert $\bar{x}$	26,4	175	70,8	0,40
Medianwert $\tilde{x}$	28	176	72	0,41

Aus den Angaben zur Person ergaben sich Mittelwerte (bzw. Medianwerte) für das Alter 26,4 (28) Jahre (von 19 bis 30), für die Körpergröße 175 (176) cm (von 165 bis 188), für das absolute Körpergewicht 70,8 (72) kg (von 55 bis 81) und für das relative Körpergewicht 0,40 (0,41) kg/cm (von 0,33 bis 0,46).

Eine anamnestische Befragung vor Versuchsbeginn erbrachte weder Anhaltspunkte für akute bzw. chronische Erkrankungen noch postoperative Beschwerden der Versuchspersonen. Lediglich zwei Vpn gaben als operative Eingriffe eine Tonsillektomie bzw. eine Appendektomie an. Ein

Proband litt unter einer saisonal bedingten Gräserallergie.
Alle Testpersonen verneinten die Frage nach somatischen oder psychischen Krankheiten.

Bei Erfragung der Konsumgewohnheiten von Genußmitteln wurde kein Abusus festgestellt. Alle Probanden bejahten den regelmäßigen Genuß von Kaffee bzw. Tee. Einige gaben an, regelmäßig alkoholhaltige Getränke zu verzehren, einige waren regelmäßige Raucher; keiner war medikamenten- oder suchtstoffabhängig.

Die Probanden wurden vor Versuchsbeginn über dessen Ablauf und eventuelle Medikamentenwirkung aufgeklärt und zum Verzicht auf Alkohol, Nikotin und Medikamente während der Versuchstage verpflichtet. Alle Personen stellten sich freiwillig zur Verfügung. Sie erhielten nach Ablauf der Versuchsserien ein angemessenes Entgelt, das als Entschädigung für die Unannehmlichkeiten im Rahmen des Versuches und für den erforderlichen Zeitaufwand gedacht war.

Antwort der Vp-Nr.	V	1	2	3	4	5	6	V	1	2	3	4	5	6	V	1	2	3	4	5	6	V	1	2	3	4	5	6
Tautet:	häufig							selten							bestehen							bestehen nicht (mehr)						
auf die Frage nach Krankheiten																												
Infektionen																						X	X	X	X	X	X	X
Auftreten								X	X	X	X	X	X	X														
Organerkrankungen																						X	X	X	X	X	X	X
Operationsfolgen																						X	X	X	X	X	X	X
Allergien																			X			X	X	X	X		X	X
sonstige Krankheiten																						X	X	X	X	X	X	X

Art der Operation: Vp 4 Tonsillektomie, Vp 5 Appendektomie
Art der Allergie: Vp 4 Gräserallergie

Antwort der Vp-Nr.	V	1	2	3	4	5	6	V	1	2	3	4	5	6	V	1	2	3	4	5	6	V	1	2	3	4	5	6
Tautet:	regelmäßig							unregelmäßig							selten							nie						
auf die Frage nach Konsum von																												
Tabak	X	X					X				X								X	X				X				
Kaffee oder Tee	X	X	X	X	X	X	X																					
Alkohol		X	X					X			X			X					X	X							
Medikamente										X					X	X		X	X		X					X	
Psychopharmaka und Schmerzmittel																X						X		X	X	X	X	X
Drogen																						X	X	X	X	X	X	X

Art der Schmerzmittel: Vp 1 Aspirin

Tab. 2: Antwortenraster auf Fragen nach Erkrankungen und Konsumgewohnheiten der Versuchspersonen.

2.2. Untersuchungsverfahren

2.2.1. Leistungsmessungen

Für die Messung psychophysischer Leistungsfähigkeit dienten Prüfgeräte, die bereits bei ähnlichen Untersuchungen im Institut für gerichtliche Medizin eingesetzt wurden. Weitere Anwendungsgebiete sind seit langem die Pharmaforschung, die klinische Psychologie und die arbeitspsychologische Forschung.

2.2.1.1. Wiener Reaktionsgerät (R-Gerät, nach Dr. Schuhfried & Co.)

Dieses vollelektronische Gerät ermöglicht die Messung und Registrierung von Reaktionszeiten auf optische und akustische Reize in Abhängigkeit von Konzentrationsvermögen, Aufmerksamkeit und Vigilanz der zu prüfenden Personen. Ihre Aufgabe besteht darin, einen angebotenen optischen oder akustischen Reiz schnellstmöglich mit Fingerdruck auf eine Reaktionstaste zu beantworten. Dabei ist bei aufrechter Sitzhaltung der rechte Arm mit dem Ellenbogen auf den Tisch gestützt; die Finger dürfen nicht auf der Drucktaste ruhen. Mit der Reizbeantwortung (Reaktion) verschwindet der angebotene Reiz sofort. Er erscheint im gewählten Programm D 1 in unregelmäßigen Intervallen 28mal hintereinander innerhalb einer Prüfdauer von 160 Sekunden. Die benötigte Reaktionszeit (RZ) wird auf der Gerätrückseite, nur für den Prüfer sichtbar, in Leuchtziffern angezeigt und registriert. Die optische Reizgabe besteht aus einer Folge von 28 weißen Lichtsignalen, die akustische aus 28 Tonsignalen mit 1250 Hz, Schalleistung 0,1 W. Ein Signal wird nie länger als eine Sekunde angeboten.

Die benötigten Reaktionszeiten der Probanden für eine Signalfolge wurden registriert und aus 28 Meßwerten pro Versuchsdurchgang der Mittelwert $\bar{x}$ und die Standardabweichung s_x ermittelt.

2.2.1.2. Leistungsprüfgerät (LPG, nach Dr. Schuhfried & Co.)

Dieses Prüfgerät wird u.a. zur Bestimmung der Konzentrationsfähigkeit

und des intellektuellen Dauer- und Hochleistungsvermögens einer Versuchsperson angewandt. Ihr wird die Aufgabe gestellt, innerhalb des gewählten Zeitraumes von 2 x 3 Minuten eine möglichst große Anzahl von angebotenen Rechenaufgaben richtig zu lösen. Zwei Ziffern werden in Leuchtröhren übereinanderstehend angeboten. Bei der Programmwahl T 2 heißt die Aufgabe, zu subtrahieren, wenn die obenstehende Zahl höherwertig ist als die untere; andernfalls sind beide Zahlen zu addieren. Das Resultat hat der Proband auf einer zehnteiligen Reihe von Ergebnistasten durch Drücken der Taste einzutippen, welche die Ziffer des Resultates trägt. Ist dabei das Resultat größer als zehn, so ist nur die Endziffer (Einerstelle) zu drücken. Sind beide Ziffern gleich groß, ist Null einzugeben. Mit dem Loslassen der Ergebnistaste wird die untere Ziffer sofort in die obere Leuchtröhre übernommen und in der unteren Leuchtröhre eine neue Ziffer zwischen null und neun vom Gerät zufällig generiert.
Mit einem elektromagnetischen Zähler auf der Gerätrückseite wurde, nur für den Prüfer sichtbar, die Anzahl der gesamten und der davon richtigen Lösungsantworten für die erste (I) und die zweite (II) Teilzeit von je drei Minuten Prüfdauer getrennt registriert.

2.2.1.3. Wiener Determinationsgerät (D-Gerät, nach Dr. Schuhfried & Co.)

Hierbei handelt es sich um ein bewährtes Prüfgerät zur Ermittlung der Belastbarkeit der individuellen Leistungsfähigkeit, des Reaktionsverhaltens bei komplexen Reizsituationen und des ganzheitlichen Reaktionsverhaltens. In dieser Untersuchung diente es zur Messung der Aufmerksamkeit und der Ermüdbarkeit sowie zur Beurteilung des sensomotorischen Koordinationsvermögens.
Die Versuchsperson sitzt vor dem Prüfgerät und hat die Aufgabe, angebotene optische und akustische Reize durch Drücken von Tasten rechtzeitig und richtig zu beantworten. Als optische Reize dienen die fünf Farbtöne Weiß, Gelb, Rot, Grün und Blau, die in zehn gleichartigen Lämpchen aufleuchten. Zur Reizbeantwortung soll diejenige von fünf Tasten gedrückt werden, die durch einen entsprechenden Farbring gekennzeichnet ist. Die akustischen Reize bestehen aus zwei Tönen von unterschiedlicher Frequenz (hoch und tief). Die Tontasten, die räum-

lich voneinander getrennt auf der Antworttafel angeordnet sind, unterscheiden sich durch ihre Form von den Farbtasten. Die Antworttasten werden von der Versuchsperson nur mit den Fingern der rechten Hand bedient, während die linke zu Ableitungszwecken auf dem Arbeitstisch ruht. Das Gerät erlaubt die Auswahl verschiedener Programme in unterschiedlichen Ablaufgeschwindigkeiten. Gewählt wurde zuerst Programm R 2. Es dient zur Messung der Reaktionsleistung. Dabei gilt es, das Maximum individuellen Reaktionsvermögens zu erzielen, indem während einer Prüfdauer von 150 Sekunden die höchstmögliche Anzahl von Reizen beantwortet wird. Dies wird zum einen dadurch erreicht, daß der Proband seine Reaktionszeit niedrig hält, zum anderen durch sofortige richtige Beantwortung jedes Reizes, denn erst dann schaltet das Gerät auf den nächsten Reiz um. Ein Zählwerk auf der Gerätrückseite zeigt die Anzahl der richtigen und falschen Reizbeantwortungen an.
Es folgte dann das Programm D mit der Geschwindigkeitsstufe 5. Hier werden während einer Prüfdauer von 150 Sekunden 180 Reize zur Beantwortung angeboten, die kontinuierlich in einer kaum durchschaubaren Folge ablaufen. Die Darbietungsdauer eines Reizes beträgt somit 0,833 sec. Bei der abschließenden Prüfung mit Programm D wurde die Geschwindigkeit auf Stufe 3 erhöht, wodurch sich die Reizdauer auf 0,644 sec verminderte (180 Reize während einer Prüfdauer von 116 Sekunden).
Diese Geschwindigkeitsstufen wurden absichtlich gewählt, weil bei früheren Versuchen an diesem Gerät ein sogenannter "ceiling effect" festgestellt wurde, d.h. bei langsameren Geschwindigkeiten wurden zu häufig annähernd alle Signale richtig beantwortet, was die Auswertung der Leistungsdifferenzen beträchtlich erschwerte.
Die Versuchsperson hatte die Aufgabe, mit Ablauf der Programme D 5 und D 3 dem Signalwechsel zu folgen und jeden angebotenen Reiz rechtzeitig und richtig zu beantworten. Entsprechend erfolgte auf der Gerätrückseite die Registrierung:
Anzahl der verbleibenden von 180 darzubietenden Signalen;
Anzahl der richtigen und zeitgerechten Reaktionen (Antworten);
Anzahl der richtigen, aber verspäteten Reaktionen (das Folgesignal wird bereits angeboten);
Anzahl der falschen Reaktionen.

2.2.2. Subjektive Befindlichkeit

Im Anschluß an die Leistungsmessung an den Prüfgeräten folgte der Prüfungsabschnitt "subjektive Befindlichkeit". Mit ihm sollten psychische Verfassung, Stimmungslage und Befinden zu unterschiedlichen Versuchszeitpunkten festgehalten werden, um Verschiebungen während des Versuchsverlaufes meßbar zu machen. Dazu wurden den Versuchspersonen jeweils zwei genormte Fragebogen zur Beantwortung vorgelegt.

2.2.2.1. Polaritätsprofil

Angaben über eine Änderung des subjektiven Befindens sind erfahrungsgemäß nur schwierig in Maßeinheiten auszudrücken, Empfindungsqualitäten nicht einfach zu objektivieren. Brauchbare Ergebnisse wurden diesbezüglich bei Anwendung von Polaritätsprofilen erzielt, die von Osgood und Mitarbeitern (1957) erarbeitet wurden. Es handelt sich dabei um eine modifizierte, in ähnlichen Untersuchungen bereits angewandte, Liste von 32 gegensätzlichen Eigenschaftspaaren. Zwischen jedem Gegensatzpaar liegt eine siebenstufige Wertskala. Entsprechend der momentanen Stimmungslage ist eine Stufe der Skala zu markieren. Durch eine Faktorenanalyse faßte Heimann et al. (1969,1970) mehrere Eigenschaftspaare zusammen und bildete somit Stimmungskategorien, mit denen er medikamentös bedingte Befindlichkeitsänderungen darstellen konnte. Das Polaritätsprofil wurde in folgende Stimmungskategorien gegliedert:

I. Aktionsbereitschaft
II. Affektive Erregung
III. Kontaktfähigkeit-Extraversion
IV. Positive Stimmung
V. Übereinstimmung mit der Umwelt
VI. Zielgerichtete Aktivität.

Der Verlauf der Polaritätsprofile der Probanden ist graphisch dargestellt worden, nachdem die negative Eigenschaft linksstehend, die positive rechtsstehend eingeordnet wurde.

2.2.2.2. Depressionsfragebogen

Der sogenannte Depressionsfragebogen (v. Zerssen et al., 1970) basiert auf 28 konträren Eigenschaftspaaren, mit denen die momentane Befindlichkeit eines Probanden erfaßt wird. Gegensätzlich zum Polaritätsprofil hat der Proband hierbei nur die Alternative zwischen der positiven oder der negativen Beschreibung seines Zustandes. Skalierungen sind unmöglich, abgesehen von der Möglichkeit, bei echter Unentschiedenheit eine "Weder-noch"-Skala anzukreuzen. Für die anschließende Auswertung wurde bei Wahl der positiven Eigenschaft die Note 1 vergeben, Note 3 für die negative. Die indifferente Stimmung wurde mit 2 benotet. Somit war bei bester Befindlichkeit im Idealfall die Notensumme 28 erreichbar.

Die Befindlichkeitsänderungen der Probanden sind graphisch dargestellt worden, nachdem die negative Eigenschaft linksstehend, die positive rechtsstehend eingeordnet wurde.

2.2.3. Begleitende Beobachtungen

Zur Komplettierung der Meßmethoden wurden vom Prüfer während der Versuchsdurchgänge und während der testfreien Pausen freie Begleitnotizen erstellt. Dies geschah in der Absicht, die planmäßig, meßtechnisch erfaßbaren Ergebnisse durch unvorhersehbare, situationsbedingte zu vervollständigen, indem die Probanden ihr körperliches Befinden, ihre Empfindungen sowie Stimmungen und Gefühle in eigenen Worten beschreiben konnten. Darüber hinaus erschien es dem Prüfer wichtig, Tätigkeiten und Verhalten während der individuell gestaltbaren Pausen zwischen den Prüfdurchgängen zu notieren.

2.2.4 Psychovegetative Messungen

Die vier physiologischen Größen Herzfrequenz, Atemfrequenz, systolischer und diastolischer Blutdruck und Hautwiderstand wurden mit einer Meßeinheit (Polygraph der Firma Hellige & Co.) simultan zur Leistungs-

messung der Probanden am D-Gerät gemessen. Dazu wurden drei Ag-AgCl-Klebeelektroden (Fa. Hellige) an den Probanden selbstklebend befestigt. Durch eine Schicht Kontaktgel wurde der elektrische Übergangswiderstand zwischen Haut und Elektrode verringert. Die auftretenden bioelektrischen Potentiale der Probanden wurden aufgenommen und über Signalverbindungskabel der Meßeinheit zugeleitet. Von einem Meßwertaufnehmer wurden die physiologischen Größen in elektrische Spannungsänderungen umgewandelt. Sie wurden ablesbar auf der Meßeinheit angezeigt und mit Ausnahme der Atemfrequenz von einem der Meßeinheit angegliederten Registrierschreiber (Multi-Pen-Recorder der Firma Rikadenki Kogyo, Tokyo) in Form von Kurvenverläufen graphisch auf Diagrammpapier aufgezeichnet. Es handelte sich dabei um einen selbstabgleichenden Kompensationsschreiber, dessen Papiervorschub auf 3 cm/min eingestellt war. Während der Blutdruckmessung wurde allerdings mit Beginn des Druckabfalles die Laufgeschwindigkeit zur Meßbarkeit auf 60 cm/min erhöht.

2.2.4.1. Herzfrequenzmessung (P)

Mit zwei Meßelektroden auf der rechten und linken mittleren Axilarlinie in Höhe der sechsten Rippen und einer Nullelektrode über dem sternum in Höhe der zweiten Rippe wurden die Herz- und die Atemfrequenz gleichzeitig erfaßt. Aus jedem im Rahmen der Herzaktion auftretenden QRS-Komplex wurde ein Impuls erfaßt und abgeleitet. Nach Integration wurde die Ableitung digital als Pulse/min auf der Meßeinheit angezeigt und aufgezeichnet.

2.2.4.2. Atemfrequenzmessung (A)

Sie erfolgte wie die Herzfrequenzmessung. Durch die beiden Elektroden wurde ein 100-kHz-Strom geleitet. Die durch die Atmung bedingten auftretenden Impedanzschwankungen dienten zur Erfassung der Anzahl der Atemzüge. Nach Integration der Atemzüge pro Minute erfolgte dann die digitale Anzeige als Resp/min, die an der Meßeinheit abgelesen wurde.

2.2.4.3. Blutdruckmessung (BS und BD)

Sie erfolgte mit Hilfe eines Infraton-Tensiomat-Gerätes. Nach der Me-

thode von Riva-Rocci-Korotkow wurde dem Probanden am linken, ruhiggestellten Oberarm eine Blutdruckmanschette angelegt. Ein über der getasteten arteria brachialis angelegtes Körperschallmikrophon nahm die Korotkow-Geräusche wahr. Durch den Schalterdruck blies sich die Manschette selbständig auf und erzeugte einen eingestellten übersystolischen Druck von 180 mg Hg. Daraufhin fiel der Druck um 3 mm Hg pro Sekunde kontinuierlich ab, bis sich die Manschette bei 30 mm Hg selbständig entlüftete. Korotkow-Geräusche und Druckmarkierung wurden simultan von dem angegliederten Registriergerät aufgezeichnet. Gleichzeitig konnte auf einem Monitor der Meßeinheit der Druck bzw. -abfall abgelesen und das in Lichtsignale umgewandelte Korotkow-Geräusch dem angezeigten Druckwert zugeordnet werden. Das erste registrierte Korotkow-Geräusch wurde an der Druckanzeige als systolischer (BS), das letzte als diastolischer (BD) Blutdruckwert abgelesen.

2.2.4.4. Hautwiderstandsmessung (H)

Zwei Ag-Ag-Cl-Klebeelektroden am thenar und hypothenar der ruhiggestellten linken Hand mit einer dritten auf ihrem Handrücken dienten zur bipolaren Messung des Hautwiderstandes, die durch eine Brückenschaltung vorgenommen wurde. Die Meßbereichseinstellung des Hautwiderstandes in kΩ erfolgte über einen Stellschalter und wurde wertmäßig digital angezeigt. Die Wahl des Empfindlichkeitsbereiches war über einen vierstufigen Schalter möglich. Veränderungen des Hautwiderstandes innerhalb des Empfindlichkeitsbereiches wurden von einem Hautwiderstandsmesser durch Zeigerausschlag sichtbar gemacht und simultan vom Registriergerät aufgezeichnet.

2.3. Versuchsdurchführung

2.3.1. Vorversuche

Um die konzipierte Versuchsanordnung auf ihre Durchführbarkeit zu überprüfen und um hinsichtlich der Medikamentenwirkung aussagekräftige Meßzeitpunkte herauszufinden, wurde die Untersuchung mit einer Person als Vorversuch durchgeführt. In einigen Details wurden nach der Auswertung der Versuchsdaten des Vorversuches Umfang und zeitlicher Ablauf der geplanten Hauptversuche korrigiert und ergänzt. Deshalb und aufgrund der Tatsache, daß der Proband der Vorversuche durch eigene Untersuchungen mit der Wirkungsweise des Medikamentes vertraut war, wurde den ermittelten Meßergebnissen nicht der gleiche Stellenwert wie den folgenden zugemessen. Aus diesem Grunde wurden sie in der Gruppenbetrachtung nur dort berücksichtigt, wo keine Änderung der Methodik stattgefunden hatte. Hinsichtlich der begrenzten Probandenzahl schien jedoch ein genereller Verzicht auf die gefunden Meßwerte nicht ratsam. Zur deutlichen Unterscheidung von den übrigen, einheitlich geprüften Versuchspersonen wurde die Person der Vorversuche anstelle einer Ziffer mit dem Buchstaben V (für Vorversuche) gekennzeichnet.

2.3.2. Versuchsaufbau

Gegenstand dieser Untersuchung war die Wirkung von 50 mg Dikalium-Chlorazepat. Verwendet wurde TRANXILIUM ^{R} 50 mg, der Firma Heinrich Mack Nachfolger, Illertissen.
Zielsetzung der experimentellen Untersuchung war der Vergleich der Medikamentenwirkung des Präparates, das in gleicher Dosierung dem Körper auf unterschiedlichen Wegen zugeführt werden sollte, und zwar folgendermaßen:

1. Parenterale Applikation von Dikalium-Chlorazepat in Lösung durch intravenöse Injektion in die Kubitalvene.
2. Orale Applikation von 50 mg Dikalium-Chlorazepat in Tablettenform durch Schlucken.

ad 1: Die Injektionslösung wurde unmittelbar vor Verabreichung hergestellt, indem in einem originalverpackten Head-Space-Flakon der Firma Mack 50 mg pulverisiertes TRANXILIUM ^{R} mit dem entsprechenden, dosierten Lösungsmittel aufgeschwemmt und durch Schüttelbewegungen in der Flüssigkeit verteilt wurde. Nach ca. 1 Minute Lösungszeit zog ein Medizinalassistent des Institutes für gerichtliche Medizin die Lösung in eine Venüle auf und injizierte sie in die gestaute Kubitalvene des rechten Oberarmes eines liegenden Probanden.

ad 2: Die Versuchsperson erhielt eine Kapsel TRANXILIUM in handelsüblicher Dosis von 50 mg zum Schlucken und gleichzeitig ein Glas Orangensaft.

Entsprechend der Zielsetzung war die Untersuchung in zwei Hauptteile gegliedert, zwischen denen ein Zeitraum von mindestens vierzehn Tagen lag, um Medikamentenspuren des ersten beim zweiten ausschließen zu können. Die beiden Hauptteile beinhalteten identische Teiluntersuchungen. Der erste Hauptteil bestand einheitlich für alle Probanden zunächst in:

1. Untersuchungen vor und nach parenteraler Applikation von 50 mg Dikalium-Chlorazepat (sog. P-Serie),

der zweite Hauptteil nach vierzehn Tagen in:

2. Untersuchungen vor und nach oraler Applikation von 50 mg Dikalium-Chlorazepat (sog. O-Serie).

Beide Hauptuntersuchungen erstreckten sich über einen Zeitraum von je 25 Stunden. Beide Prüfpläne und zeitliche Abläufe waren identisch.

Uhrzeit			
8.00	Rekonditionieren		
8.20	Frühstück		
8.40		1. Harnprobe (Kontrollharn)	1. Versuchsdurchgang = Leistungsmessungen Test 1 Vegetative Messungen Subjektive Befindlichkeit
9.00	Applikation von 50 mg Dikalium-Chlorazepat		
	Blutentnahmen (BEn)	Harnfraktionen (Fn)	Versuchsdurchgänge (Tests)
9.01	1. BE (1 Min.)		
9.15	2. BE (15 Min.)		
9.30	3. BE (30 Min.)		Test 2 = 1. Retest (30 Min.)
10.00	4. BE (1 Std.)		
11.00	5. BE (2 Std.)	1. F (2 Std.)	
12.00			Test 3 = 2. Retest (3 Std.)
15.00	6. BE (6 Std.)	2. F (6 Std.)	
18.00	7. BE (9 Std.)		Test 4 = 3. Retest (9 Std.)
9.00	8. BE (24 Std.)	3. F (24 Std.)	Test 5 = 4. Retest (24 Std.)

Abb. 2: Prüfplan einer Hauptuntersuchung
Angaben in Klammern sind Zeiträume seit Applikationszeitpunkt.

2.3.2.1. Untersuchungsvorbereitungen und Standardisierung

Die Probandengruppe wurde einige Tage vor der ersten Hauptuntersuchung mit den Leistungsmeßgeräten und der Aufgabenstellung vertraut gemacht. Die entsprechenden Leistungsprüfprogramme wurden dabei mehrfach durchgeübt, bis sich bei den Probanden ein stabiles Leistungsniveau feststellen ließ. Allerdings wurde größerer Wert auf individuelle Leistungsmaxima gelegt als auf gruppeneinheitliche. Die gemessene Leistung diente als Vergleichswert für das am Untersuchungstag vor dem eigentlichen Prüfungsabschnitt stattfindende Rekonditionieren. Auf eine Wiederholung der Vorübung vor dem zweiten Hauptteil wurde verzichtet.
Die Probanden sollten am ersten und zweiten Versuchstag morgens alimentär nüchtern erscheinen. Sie bekamen ein standardisiertes Frühstück, bestehend aus zwei belegten Brötchen (Butter, wahlweise Wurst oder Käse) und einem Glas handelsüblichem Orangensaft. Das Mittag- und Abendessen war nicht genormt, sollte aber eingenommen werden. Für die Versuchsdauer galt Konsumverbot für Kaffee/Tee, Nikotin, Alkoholika und Medikamente.

2.3.3. Zeitlicher Ablauf und Gewinnung der Meßdaten

Jeder Hauptversuchstag begann mit dem Anlegen der sechs Klebeelektroden. Die Rekonditionierung diente der nochmaligen Wiederholung der Leistungsmeßprogramme. Die Meßwerte mußten mindestens das Niveau der Vorübung erreichen. In einem Vorwort wurden die Probanden um maximale Leistungsbereitschaft gebeten. Im folgenden Versuchsteil erhielten sie keine Informationen über die erzielten Meßwerte.
Nach dem Frühstück und Ausfüllen der anamnestischen Fragebogen folgte die erste Harnprobe als Kontrollmessung zur Bestimmung der Leerwerte.

2.3.3.1. Ablauf der Leistungsmessungen

Sie erfolgten im Retest-Verfahren, einmal vor und viermal nach Applikation von Dikalium-Chlorazepat, in gleichbleibender Zusammensetzung und Reihenfolge:

1. Wiener Reaktionsgerät: optische Reize
   akustische Reize
2. Leistungsprüfgerät: erste Teilzeit à 3 Min. (I)
   zweite Teilzeit à 3 Min. (II)
3. Determinationsgerät: Programm R 2
   Programm D 5
   Programm D 3

Zeitpunkte der Leistungsmessungen:

Test 1 = Test vor Applikation = Leerversuch
Test 2 = 1. Retest (30 Min. nach Applikation)
Test 3 = 2. Retest (3 Std. nach Applikation)
Test 4 = 3. Retest (9 Std. nach Applikation)
Test 5 = 4. Retest (24 Std. nach Applikation)

2.3.3.2. Ablauf der Messungen "Subjektive Befindlichkeit"

Im Anschluß an die Leistungsmessungen (Test 1 bis Test 5) wurden fünf Polaritätsprofile und fünf Depressionsfragebogen geschrieben.
Die Zeitpunkte entsprachen denen der Leistungsmessung.

2.3.3.3. Ablauf der psychovegetativen Messungen

Die vegetativen Parameter Herzfrequenz (P), Atmung (A), systolischer (BS) und diastolischer (BD) Blutdruck sowie Hautwiderstand (H) wurden simultan vor und während der Leistungsmessungen am Determinationsgerät gemessen. Die Zeitpunkte der psychovegetativen Messungen sind daher mit denen der Leistungsmessungen (Test 1 bis Test 5) identisch.
Die Klebeelektroden zur Meßwertaufnahme wurden etwa 20 Minuten vor Test 1 erstmalig angebracht und vor Test 4 (abends) und Test 5 (nächster Morgen) erneuert. Für die Dauer der Leistungsmessungen am R-Gerät und am LPG waren die Probanden bereits an der Meßeinheit angeschlossen, die psychovegetativen Messungen begannen jedoch erst mit den Leistungsmessungen am D-Gerät.

Insgesamt wurde jede physiologische Größe pro Test zehnmal gemessen:

1. Messung = Ruhemessung vor Leistungsprüfung
2. Messung = Belastungsmaximum während Programm R 2
3. Messung = Momentanwertmessung am Programmende R 2
4. Messung = Ruhemessung nach Programm R 2 und vor D 5
5. Messung = Belastungsmaximum während Programm D 5
6. Messung = Momentanwertmessung am Programmende D 5
7. Messung = Ruhemessung nach Programm D 5 und vor D 3
8. Messung = Belastungsmaximum während Programm D 3
9. Messung = Momentanwertmessung am Programmende D 3
10. Messung = Ruhemessung nach Programm D 3

Die Belastungsmaxima während der Leistungsprüfungen wurden unabhängig vom Zeitpunkt ihres Auftretens während der Programmabläufe gemessen. Die Momentanwerte an den Programmenden wurden zum Zeitpunkt der Belastungsstopps als Situationswertmessungen vorgenommen.
Die Ruhemessungen wurden nach einer Erholungsphase von etwa einer Minute durchgeführt und dienten gleichzeitig als Ruhemessungen vor erneuter Belastung.
Während Herzfrequenz, Atmung und Hautwiderstand gleichzeitig registriert wurden, erfolgte die Blutdruckmessung stets nach deren Registrierung, um Beeinflussungen der Meßergebnisse durch die Druckmanschette auszuschließen. Die Blutdruckmessung erfolgte ziemlich konstant zu dem Zeitpunkt, wo von 180 Signalen noch 50 zu beantworten waren, was etwa 3/4 der Belastungsdauer entspricht.

2.3.4. Chemisch-analytische Bestimmungen von Nordiazepam und Oxazepam in Serum und Harn

2.3.4.1. Serum

Pro Hauptuntersuchung entnahm der Prüfer dem liegenden Probanden mit einer Venüle (des Behring-Institutes Nr. 7/15 ml zur sterilen Blutentnahme) aus der Kubitalvene des rechten bzw. linken Armes insgesamt acht Blutproben.

Zeitpunkte der Blutentnahmen (BEn):

1. BE = 1 Minute nach Applikation von Dikalium-Chlorazepat
2. BE = 15 Minuten nach Applikation von Dikalium-Chlorazepat
3. BE = 30 Minuten nach Applikation von Dikalium-Chlorazepat
4. BE = 1 Stunde nach Applikation von Dikalium-Chlorazepat
5. BE = 2 Stunden nach Applikation von Dikalium-Chlorazepat
6. BE = 6 Stunden nach Applikation von Dikalium-Chlorazepat
7. BE = 9 Stunden nach Applikation von Dikalium-Chlorazepat
8. BE = 24 Stunden nach Applikation von Dikalium-Chlorazepat

Die Venülen mit Probandenblut standen ca. 20 Minuten im Prüfraum, wurden dann entlüftet und in einer Laborzentrifuge mit 6000 U/min zentrifugiert, bis sich die Serumanteile absonderten. Diese wurden abpipettiert und in mit Boratpuffer vorbereitete Head-Space-Gläser eingebracht.

Die Gläser wurden vakuumdicht verschlossen und bis zur chemisch-analytischen Bestimmung im toxikologischen Labor des Institutes für gerichtliche Medizin bei minus 20 Grad C gelagert.

2.3.4.1.1. Freies Nordiazepam

2 ml Serum wurden direkt bei pH 9 (Boratpuffer) extrahiert und durch Reextraktion gereinigt. Die Bestimmung erfolgte gaschromatographisch.

Ergebnis: Werte in Tab. 7 und 8, berechnet als Nordiazepam (ng/ml)
graphisch in Abb. 6 als N (p) und N (o)

Diese Analyse erfaßt nur das frei im Serum vorliegende Nordiazepam (und Oxazepam). Konjugate und Chlorazepat werden dabei nicht miterfaßt. (Oxazepam und konjugiertes Nordiazepam liegen im Blut praktisch nicht vor).

2.3.4.1.2. Chlorazepat

Der wässrige Rückstand von 2.3.4.1.1. wird mit HCl und Citratpuffer auf

pH 3 angesäuert und 4 - 5 Stunden bei 37 ^{o} gehalten. Danach wird nach Boratpuffer-Zusatz wie unter 2.3.4.1.1. extrahiert. Bei dieser Prozedur in saurem Milieu wird "Chlorazepat" zu Nordiazepam zersetzt.

Ergebnis: Werte in Tab. 11, berechnet als Nordiazepam
graphisch in Abb. 6 als C (p)

Bei dieser Analyse wird nur "Chlorazepat" erfaßt, die Werte müssen zur Umrechnung auf DPC mit dem Faktor 1,5

$$\left(\frac{\text{Molgew. DPC}}{\text{Molgew. Nordiazepam}} = \frac{408,5}{270,5} = 1,5\right),$$

zur Umrechnung auf Chlorazepat mit dem Faktor 1,23

$$\left(\frac{\text{Molgew. Chlorazepat } 332,5}{\text{Molgew. Nordiazepam } 270,5}\right)$$ multipliziert werden.

Da uns nicht bekannt ist, in welcher Form das als "Chlorazepat" bestimmte Agens vorliegt, wurden die Konzentrationen in Tab. 11 nicht weiter umgerechnet.

Will man Dosis und Konzentration vergleichen, sollten sie in möglichst gleichen Einheiten ausgedrückt werden. Als applizierte Dosis liegt DPC vor. Deshalb wurden die Summe des Nordiazepam und Chlorazepat auf DPC umgerechnet.

Die erhaltenen Werte sind in Tab. 3 und 4 zusammengestellt sowie in Abb. 3 dargestellt. Hier sind die Werte berechnet als DPC.

Die Werte der Tab. 3 und 4 wurden nach folgender Formel erhalten:

1,5 ng/ml Nordiazepam (Tab. 7 bzw. 8) + ng/ml Chlorazepat (Tab. 11) = ng/ml DPC (Tab. 3 bzw. 4).

Bei der oralen Applikation wurde generell kein Chlorazepat gefunden.

2.3.4.2. Harn

Pro Hauptuntersuchung wurden drei Harnfraktionen gesammelt, zusätzlich wurde vor Versuchsbeginn ein Leerwert als Kontrollmessung bestimmt.

Zeitpunkt der Harnproben (Fn):

1. F = Harnfraktion I : 0 bis 2 Stunden nach Applikation
2. F = Harnfraktion II : 2 bis 6 Stunden nach Applikation
3. F = Harnfraktion III : 6 bis 24 Stunden nach Applikation

Die Probanden ließen zu den Meßzeitpunkten ihren Harn in einen Meßzylinder. Es wurde die Menge und der pH-Wert des Harns bestimmt. Dem Gesamtvolumen wurden drei Teilmengen entnommen und in vorbereitete, markierte Head-Space-Gläser eingebracht.

Die Harnproben wurden wie die Serumproben behandelt, auch der Boratpuffer war identisch.

Der Harn wurde wie das Serum auf die Metaboliten Nordiazepam und Oxazepam untersucht.

2.3.4.2.1. Freies Nordiazepam

Bestimmung wie in Serum (2.3.4.1.1.)

Ergebnisse: Werte in Tab. 13, berechnet als Nordiazepam.
Hierbei wird nur das frei vorliegende Nordiazepam erfaßt.

2.3.4.2.2. Chlorazepat

Bestimmung wie Serum (2.3.4.1.2.)

Ergebnisse: Werte in Tab. 14, berechnet als Nordiazepam.
Hierbei wird nur das im Harn vorliegende Chlorazepat erfaßt.
Konjugate werden nicht miterfaßt.

2.3.4.2.3. Nordiazepam, Oxazepam, Chlorazepat

1 ml Harn wurde bei pH 5 (Acetatpuffer) mit β-Glucuronidase/Arylsulfatase 24 Stunden inkubiert. Dabei werden sowohl Chlorazepat in Nordiazepam überführt als auch die Konjugate (auch von Oxazepam) gespalten.

Ergebniss: Summe von Nordiazepam und "Chlorazepat" in Tab. 15, angegeben als Nordiazepam.

Die Werte für die Oxazepam-Konzentrationen (berechnet als Oxazepam) sind noch in getrennten Tabellen enthalten (Tab. 16).

Umrechnungsfaktoren: Oxazepam - DPC = 1,43

$$\left(\frac{\text{Molgew. DPC}}{\text{Molgew. Oxazepam}} = \frac{408,5}{286,5} = 1,43\right)$$

Um die Gesamtausscheidung mit der Dosis in Beziehung zu setzen, müssen Nordiazepam, Oxazepam und "Chlorazepat" auf DPC umgerechnet werden.

Gesamtausscheidung (berechnet als DPC):

1,5 Nordiazepam + Chlorazepam (Tab. 15) + Oxazepam (Tab. 16) 1,4

2.4. Statistische Auswertung

Mit der Planung der Untersuchung wurden standardisierte Bedingungen geschaffen, die statistische Vergleiche in der Auswertung der Meßergebnisse erlauben. Definiert waren beispielsweise Prüfungsumfang und zeitlicher Ablauf der Untersuchung, standardisierte Meßverfahren und ihre Parameter, Gleichheit der Versuche und ihrer Anordnung, Protokollierung der Untersuchung, einheitliche und identisch dosierte Präparate und Verabreichungsformen.
Beide Untersuchungsserien wurden mit dem gleichen Probandenkollektiv durchgeführt, die Auswertungen der Meßergebnisse mußten demnach Abhängigkeit und Strukturgleichheit von Stichproben berücksichtigen.
Die Untersuchung war beschränkt auf eine relativ homogene Stichprobe von N = 7 männlichen Versuchspersonen ähnlichen Alters und Sozialstatus. Interindividuelle Differenzen waren somit vermutlich gemindert. Eine Übertragung der Untersuchungsergebnisse auf die Gesamtbevölkerung ist allerdings schon wegen des kleinen Stichprobenumfanges in erheblichem Maße eingeschränkt.
Der Stichprobenumfang war gleichzeitig Anlaß, die Verteilung der Maßzahlen mit Hilfe des Zentralwertes (Medianwertes) zu beschreiben, da eine Normalverteilung als Voraussetzung für die Anwendung des arithmetischen Mittels nicht gegeben erschien. Der Medianwert halbiert die Reihe nach der Größe geordneter Einzelwerte und ist somit der Wert bei der Summenhäufigkeit 50 %. Zur Kennzeichnung der Streuungsbreite dienen dabei die Quartile. Sie markieren das 1. Viertel (25 % Summenhäufigkeit) und das 3. Viertel (75 %) der nach Größe geordneten Meßwertreihe. Gegenüber dem Mittelwert hat der Medianwert den Vorteil, daß Extremwerte unberücksichtigt bleiben und keine Normalverteilung vorausgesetzt wird.
Zum statistischen Vergleich der Maßzahlen verschiedener Untersuchungsreihen wurde als Nullhypothese H_0 formuliert: Gefundene Meßwerte (x_1 , x_2) entstammen trotz auftretender Differenzen der gleichen Grundgesamtheit. Diese Unterschiede sind rein zufällig. Die Alternativhypothese H_a besagt, daß auftretende Unterschiede mit einer gewählten Irrtumswahrscheinlichkeit (hier λ = 5 %, p = 0,05) nicht zufällig sind, die beiden Meßwerte aus unterschiedlichen Grundgesamtheiten stammen. Wird die Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner/gleich λ , wird die Nullhypothese

verworfen, und die Unterschiede der Meßwerte werden als "statistisch signifikant" bezeichnet. Signifikanzprüfungen wurden mit Hilfe des Wilcoxon-Tests durchgeführt, da er verteilungsunabhängig ist.

Im Rahmen dieser Untersuchungen fanden folgende Vergleiche von Meßergebnissen statt:

1. Vergleiche innerhalb einer Versuchsserie,

d.h. innerhalb der P- bzw. O-Serie wurden die Ergebnisse vor Belastung mit denen nach Belastung mit Dikalium-Chlorazepat verglichen, z. B.: Test 1 p mit Test 3 p.

2. Vergleiche der beiden Versuchsserien miteinander,

d.h. Ergebnisse der P-Serie wurden unter Berücksichtigung der Gleichzeitigkeit mit der O-Serie verglichen, z.B.:
Test 3 p mit Test 3 o, drei Stunden nach parenteraler bzw. oraler Gabe von Dikalium-Chlorazepat.

3. ERGEBNISSE

3.1. Serumbestimmungen

3.1.1. Konzentrationen von Dikalium-Chlorazepat

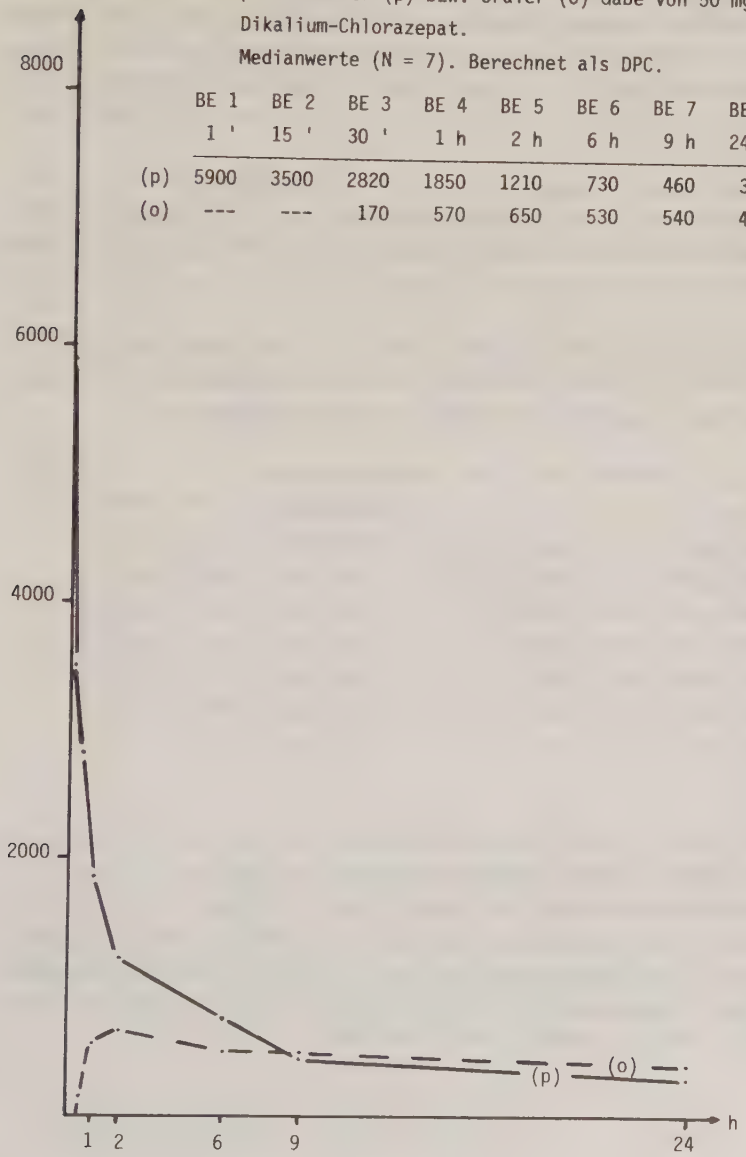
Tab. 3, Abb. 3 - nach parenteraler Gabe (P-Serie) von 50 mg Dikalium-Chlorazepat werden bei der 1. Blutentnahme die Maximalkonzentrationen von Dikalium-Chlorazepat (Gesamt-TRANXILIUM) gefunden. Die Meßwerte der Konzentrationen liegen zwischen 3700 und 8300 ng/ml. Daraus errechnet sich ein Medianwert von 5900 ng/ml. Innerhalb kurzer Zeit fallen die Konzentrationen sehr stark ab. Bereits nach 30 min, zum Zeitpunkt von Test 2, ergibt sich aus den Einzelwerten ein Medianwert von 2820 ng/ml, der weniger als der halbe Ausgangsmedianwert beträgt. 2 h nach Gabe (BE 5) erreichen die Konzentrationen Werte zwischen etwa 1000 bis 2000 ng/ml. Der Medianwert liegt für diesen Meßzeitpunkt bei 1210. In den folgenden BEn nähern sich die Konzentrationen dann mit abnehmenden Differenzbeträgen einer ermittelten Endkonzentration von 310 ng/ml im Medianwert, wobei bei sechs Vpn nach 24 h noch Konzentrationen zwischen 120 und 400 ng/ml feststellbar sind.

Tab. 4, Abb. 3 - nach oraler Gabe (O-Serie) von 50 mg Dikalium-Chlorazepat sind Konzentrationen von Gesamt-TRANXILIUM im Serum der BEn 1 noch nicht, in den BEn 2 nur vereinzelt nachzuweisen. 30 min nach Gabe liegen bei sechs von sieben Vpn meßbare Konzentrationen zwischen 100 und 860 ng/ml vor, aus denen sich ein Medianwert von 170 ng/ml ergibt. In den folgenden zwei BEn steigen bis auf eine Ausnahme die Konzentrationen stark an. Vier der sieben Vpn erreichen 2 h nach Gabe mit BE 5 ihre gemessenen Maximalkonzentrationen mit Werten zwischen 650 und 1400 ng/ml. Für den Meßzeitpunkt der BE 5 ergibt sich daraus ein Medianwert von 650 ng/ml, der gleichzeitig das Maximum der Medianwerte dieser Serie darstellt. Zwischen BE 5 und BE 8 zu Versuchsende formen sowohl die Einzelwerte als auch die Medianwerte ein Konzentrationsplateau mit leichter Neigung zum Versuchsende hin. Bei allen Vpn lassen sich noch 24 h nach Applikation Konzentrationen von Gesamt-TRANXILIUM zwischen 360 und 750 ng/ml Serum nachweisen. Ihr Medianwert beträgt 410 ng/ml.

Abb. 3 Verlauf der Serumkonzentration (ng/ml) nach parenteraler (p) bzw. oraler (o) Gabe von 50 mg Dikalium-Chlorazepat.

Medianwerte (N = 7). Berechnet als DPC.

	BE 1 1 '	BE 2 15 '	BE 3 30 '	BE 4 1 h	BE 5 2 h	BE 6 6 h	BE 7 9 h	BE 8 24 h
(p)	5900	3500	2820	1850	1210	730	460	310
(o)	---	---	170	570	650	530	540	410



Im Vergleich P-Serie und O-Serie fallen zunächst die unterschiedlichen Verläufe der Konzentrationswerte auf. In der P-Serie haben alle Vpn eine Maximalkonzentration von Dikalium-Chlorazepat in BE 1 vorliegen. Dagegen liegen diese in der O-Serie bei vier von sieben Vpn in der Messung BE 5, bei einer Vp bereits in BE 3, bei zwei Vpn verzögert erst in BE 6 bzw. BE 7.
Während in der Anfangsphase der P-Serie die Konzentrationswerte stark abfallen, steigen sie in der O-Serie stark an. In BE 6 nähern sich die Meßwerte beider Serien einander, und in BE 7 und BE 8 sind sie wertmäßig annähernd gleich groß, wobei die O-Serie leicht höherwertig ist.

Die gemessenen Maximalkonzentrationen der P-Serie liegen etwa um das Zehnfache über denen der O-Serie. Sie sind in abnehmender Reihenfolge nach Höchstkonzentration und Meßzeitpunkt zusammengestellt.

P-Serie:	O-Serie:
8340 ng/ml in BE 1 von Vp 5	1390 ng/ml in BE 5 von Vp 5
8260 ng/ml in BE 1 von Vp V	860 ng/ml in BE 3 von Vp 1
8090 ng/ml in BE 1 von Vp 1	770 ng/ml in BE 5 von Vp 3
5900 ng/ml in BE 1 von Vp 3	680 ng/ml in BE 5 von Vp V
5050 ng/ml in BE 1 von Vp 6	650 ng/ml in BE 5 von Vp 4
4980 ng/ml in BE 1 von Vp 4	550 ng/ml in BE 6 von Vp 2
3750 ng/ml in BE 1 von Vp 2	540 ng/ml in BE 7 von Vp 6

Als Erklärung für die unterschiedlichen Werte und Zeitpunkte werden Unterschiede des relativen Körpergewichts angeführt. Die Tabelle entspricht in der Reihenfolge ungefähr den relativen Körpergewichten der Vpn, leichtgewichtig, normalgewichtig, schwergewichtig. Eventuell kämen auch Verzögerungen in den Blutentnahmezeitpunkten in Frage, sie sind aber besonders in der P-Serie unwahrscheinlich. Die gemessenen Maximalwerte der O-Serie müssen nicht den tatsächlichen entsprechen.

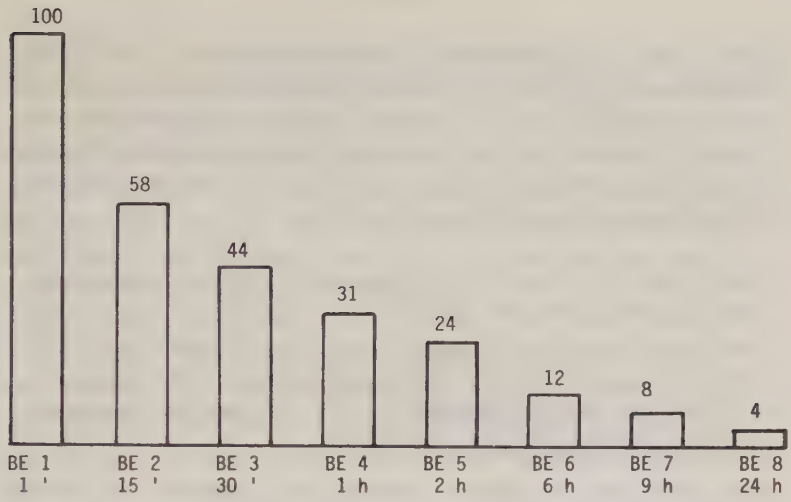


Abb. 4: Verlauf der Serumkonzentration (in %) nach parenteraler Gabe von 50 mg Dikalium-Chlorazepat. Medianwerte (N = 7).

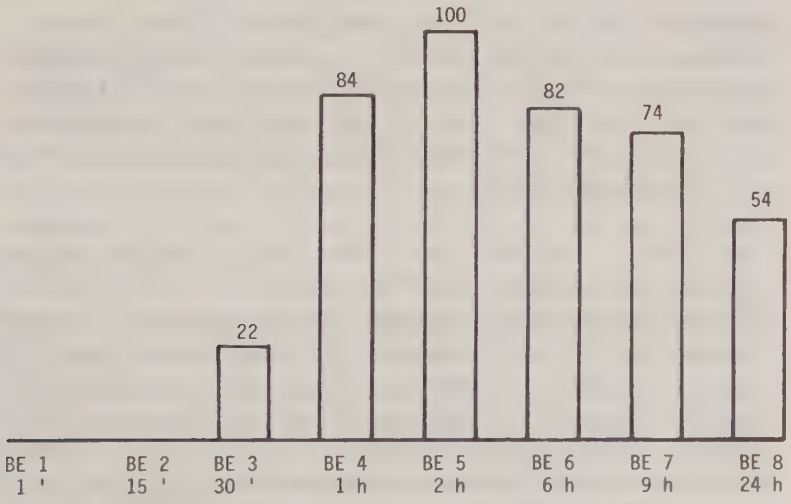


Abb. 5: Verlauf der Serumkonzentration (in %) nach oraler Gabe von 50 mg Dikalium-Chlorazepat. Medianwerte (N = 7).

Tab. 5, Abb. 4 - die gemessenen Maximalkonzentrationen als 100 % angenommen, sind die Veränderungen der Ausgangskonzentration innerhalb der Gruppe recht einheitlich. Bereits 30 min nach parenteraler Gabe liegen im Medianwert weniger als die Hälfte der Ausgangskonzentrationen vor, nach 2 h etwa ein Viertel. 24 h nach Applikation sind noch etwa 4 % der Ausgangskonzentrationen feststellbar.

Tab. 6, Abb. 5 - in der O-Serie wird deutlich, daß nach oraler Gabe nicht alle Vpn die Maximalkonzentrationen gleichzeitig erreichen. Bei vier Vpn wird sie mit BE 5 gemessen, bei einer Vp vorzeitig mit BE 2 bis BE 3, bei zwei Vpn tritt das Maximum verzögert in BE 6 bzw. BE 7 auf. 24 h nach Applikation werden noch 50 % und mehr der gemessenen Höchstkonzentrationen in BE 8 nachgewiesen.

3.1.2. Konzentrationen von Nordiazepam (N) und Chlorazepat (C)

Tab. 7, Abb. 6 - nach parenteraler Gabe (P-Serie) von 50 mg Dikalium-Chlorazepat liegt der Metabolit Nordiazepam bei der 1. BE in einer Maximalkonzentration vor, die in der Gruppe zwischen 1170 und 2740 ng/ml beträgt. Für den Medianwert der BE 1 lassen sich 1870 ng/ml errechnen. Vor diesem Wert fällt die Konzentration innerhalb kurzer Zeit auf 560 ng/ml ab, erreicht nach 1 h mit 370 ng/ml einen Wert, von dem sie bis zum Ende der Serie in kleinen Konzentrationsdifferenzen nur unwesentlich auf 210 ng/ml abfällt (BE 8).

Tab. 8, Abb. 6 - nach oraler Gabe (O-Serie) der gleichen Dosis werden Konzentrationen vereinzelt nach 15 min gemessen. Erst in BE 4 sind bei allen Vpn Nordiazepam-Konzentrationen im Serum nachweisbar. Ihre Meßwerte liegen zwischen 80 und 730 ng/ml. Vier der sieben Vpn erreichen mit BE 5 nach 2 h ihr Konzentrationsmaximum. Daraus ergibt sich für diesen Zeitpunkt das Maximum der Medianwerte mit 440 ng/ml. Die gemessenen Maximalwerte der Gruppe schwanken zwischen 370 und 930 ng/ml. In den folgenden BEn fallen die Konzentrationswerte stufenweise um kleine Beträge auf 270 ng/ml als Medianwert für BE 8 zu Versuchsende ab.

Tab. 11, Abb. 6 - nur nach parenteraler Gabe (P-Serie) von 50 mg Dikalium-Chlorazepat ist der Metabolit Chlorazepat im Serum feststellbar. In BE 1 tritt er in der Maximalkonzentration auf. Gemessene Werte liegen zwischen 1200 und 3600 ng/ml (Medianwert 2200). Die Konzentrationen von zwei Vpn erreichen erst in BE 2 ihr Maximum. 30 min nach Gabe liegen die Konzentrationen bei 1300 ng/ml. Sie fallen in ziemlich gleichmäßigen Intervallen bis auf 100 ng/ml in BE 7 (9 h nach Gabe) ab. Nach 24 h ist Chlorazepat im Serum nicht mehr nachweisbar.

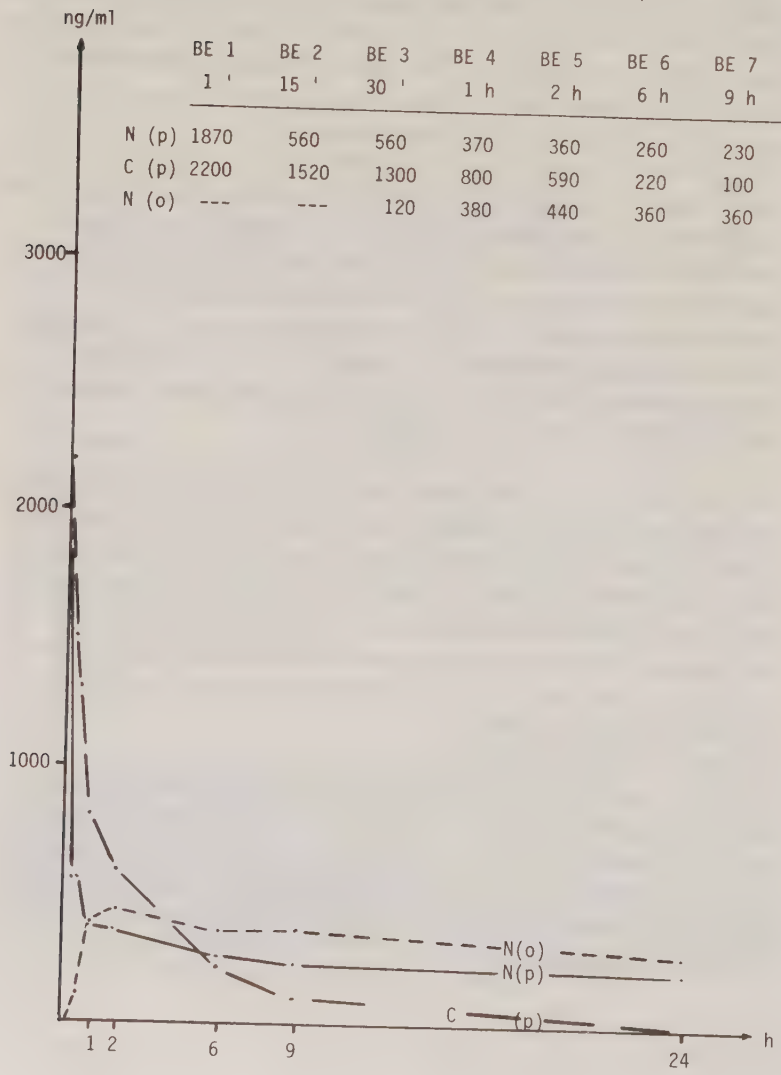
Tab. 9, Abb. 7 - die gemessene Nordiazepam-Serumkonzentration der 1. BE ist für alle Vpn die Maximalkonzentration. Einheitlich fällt sie bis zur nächsten BE sehr stark ab, sodaß durchschnittlich nur noch 30 % nach 15 min nachweisbar sind. In der weiteren Versuchszeit sind die prozentualen Konzentrationsdifferenzen zunehmend kleiner. Im Vergleich zum Versuchsbeginn verringert sich innerhalb 23 h die Konzentration lediglich um 10 %. Von der initialen Höchstkonzentration sind nach 24 h noch durchschnittlich 10 % nachweisbar.

Tab. 10, Abb 8 - bei oraler Gabe bilden sich die Maximalkonzentrationen von Nordiazepam im Serum innerhalb des Kollektivs zwar zu unterschiedlichen Zeitpunkten aus, sie liegen aber mehrheitlich 2 h nach Gabe vor. Durchschnittlich sind nach 1 h schon 83 % der Maximalkonzentration meßbar. Eine vergleichbare Konzentration ist auch noch 4 h nach Auftreten des Maximums vorhanden. Der Abbau der Maximalkonzentration geht sehr langsam vor sich. Nach 24 h sind noch mehr als 50 % der Maximalkonzentration im Serum nachprüfbar.

Tab. 12 - die Chlorazepat-Serumkonzentration nach parenteraler Gabe erreicht mehrheitlich 1 min nach Applikation ihren Maximalwert. Von ihm fällt sie innerhalb einer Stunde unter die Hälfte ab. Die Konzentration ist 9 h nach Gabe mit 5 % der gemessenen Ausgangskonzentration schon sehr gering. Chlorazepat ist 24 h nach parenteraler Gabe im Serum schon nicht mehr nachweisbar.

Abb. 6: Serumkonzentrationen (ng/ml) von Nordiazepam (N) und Chlorazepat (C) nach parenteraler (p) bzw. oraler (o) Gabe von 50 mg Dikalium-Chlorazepat.
Medianwerte (N = 7). Berechnet als Nordiazepam.

	BE 1 1 '	BE 2 15 '	BE 3 30 '	BE 4 1 h	BE 5 2 h	BE 6 6 h	BE 7 9 h	BE 8 24 h
N (p)	1870	560	560	370	360	260	230	210
C (p)	2200	1520	1300	800	590	220	100	---
N (o)	---	---	120	380	440	360	360	270



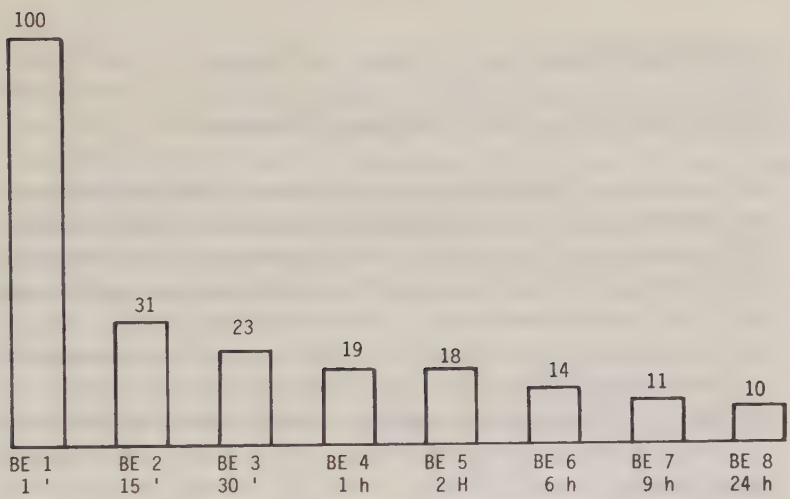


Abb. 7: Verlauf der Nordiazepam-Serumkonzentration (in %) nach parenteraler Gabe von 50 mg Dikalium-Chlorazepat.
Medianwerte (N = 7).

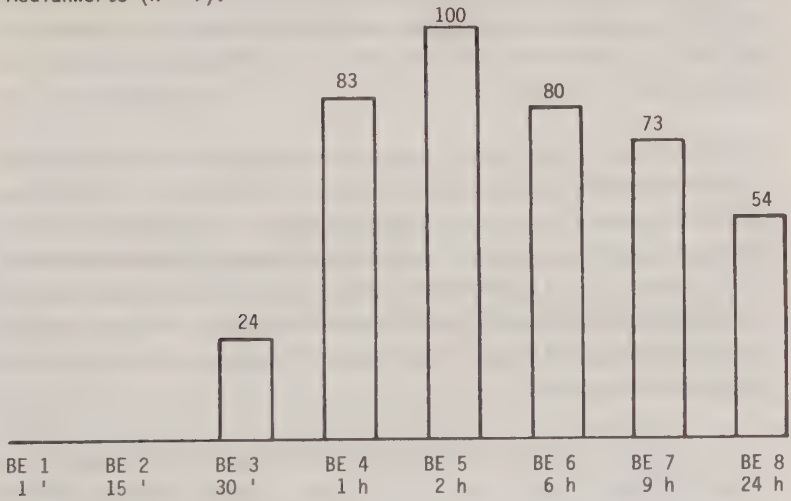


Abb. 8: Verlauf der Nordiazepam-Serumkonzentration (in %) nach oraler Gabe von 50 mg Dikalium-Chlorazepat.
Medianwerte (N = 7).

3.2. Harnbestimmungen

3.2.1. Konzentrationen von Nordiazepam und Chlorazepat

Nach parenteraler Gabe (P-Serie) wird der Metabolit Nordiazepam bereits mit der ersten Fraktion 2 h nach Gabe in höchsten Konzentrationen im Harn ausgeschieden. Die Meßwerte (Tab. 13) schwanken in der Gruppe zwischen 2500 und 18500 ng/ml. Der ermittelte Medianwert beträgt 4950 ng/ml. Auch in der zweiten Fraktion, d. h. bis 6 h nach Gabe, finden sich vereinzelt annähernd gleiche Werte, vereinzelt Werte, die etwa die Hälfte der gemessenen Höchstkonzentrationen betragen. Der Medianwert von 4090 ng/ml liegt leicht unter dem von F I. Nach 24 h ist das Nordiazepam in wesentlich geringeren Konzentrationen im Harn meßbar. Der Medianwert ist 300 ng/ml.
Im Vergleich der ersten Fraktionen liegen die gemessenen Konzentrationen von Chlorazepat im Harn (Tab. 14) bei sechs von sieben Vpn um das Zwei- bis Fünffache über denen von Nordiazepam. Es errechnet sich für F I ein Medianwert von 18650 ng/ml. Im Zeitraum 2 bis 6 h nach Gabe sind die Konzentrationen bereits erheblich geringer. Der Medianwert ist 1200 ng/ml. Nach 24 h ist Chlorazepat nur vereinzelt in niedrigsten Konzentrationswerten im Harn nachweisbar.

Nach oraler Gabe (O-Serie) von Dikalium-Chlorazepat werden seine Metaboliten Nordiazepam und Chlorazepat bereits 2 h nach Gabe in Höchstkonzentrationen ausgeschieden. Diese liegen mit 80 bzw. 200 ng/ml für Nordiazepam bzw. Chlorazepat an der Grenze des Meßbaren und betragen etwa 1 % der Ausscheidung nach parenteraler Gabe. 2 bis 6 h nach Gabe wird nur noch Nordiazepam vereinzelt in niedrigsten Konzentrationen gefunden, Chlorazepat ist nicht mehr feststellbar. Nach 24 h sind beide Metaboliten nicht mehr nachweisbar.

3.2.2. Konzentrationen von Dikalium-Chlorazepat und Oxazepam nach Glucuronidase (Tab. 15)

Auch hier zeigt sich, daß nach parenteraler Gabe die Metaboliten Nordiazepam und Chlorazepat in Maximalkonzentrationen bereits mit der ersten

Fraktion nach 2 h ausgeschieden werden. Als Medianwert findet sich eine Konzentration von 21430 ng/ml Harn. Für die zweite Fraktion bis 6 h nach Gabe beträgt der Medianwert 5160 ng/ml etwa ein Viertel der Maximalkonzentration. Nach 24 h sind zu Versuchsende nur vereinzelt geringe Konzentrationen von Dikalium-Chlorazepat im Harn vorhanden.
Oxazepam (Tab 16) ist nach parenteraler Gabe bei drei Vpn in F I noch nicht meßbar. Die Konzentrationen von Oxazepam steigen bis zum Versuchsende vergleichsweise stark an und liegen nach 24 h bei etwa 600 ng/ml.

Nach oraler Gabe steigen auch hier die Konzentrationen von Oxazepam in der Folge der Fraktionen stark an. Sie liegen im Vergleich zur P-Serie im Wert stets etwa um das Zweifache über den Meßwerten der entsprechenden Zeitpunkte.
Dikalium-Chlorazepat ist nur bis 2 h nach oraler Gabe in geringen Konzentrationen von etwa 120 ng/ml (Medianwert) feststellbar.

Die relativ großen Unterschiede zwischen den gemessenen Konzentrationen der Vpn sind vermutlich auch darauf zurückzuführen, daß Harnproben nicht in jedem Fall zu den vorgegebenen Meßzeitpunkten durchführbar waren.

3.3. Leistungsmessungen

3.3.1. Wiener Reaktionsgerät

Aus den Auswertungen der Meßergebnisse (Tab 17, 19, 21 - Abb. 9, 11) ist erkennbar, daß zur Beantwortung optischer Reize die erforderlichen Reaktionszeiten (RZ) in der P-Serie unter Einfluß von Dikalium-Chlorazepat um durchschnittlich 17 msec verlängert sind. 30 min nach parenteraler Gabe ist ein Ansteigen der RZ signifikant meßbar und beträgt gegenüber dem Leerversuch bezogen auf die Durchschnittsreaktionszeit 7 %, bezogen auf das Kollektivmittel 5 %. In der Summe der Einzelreaktionszeiten liegt für diesen Zeitpunkt das Maximum vor. Für den weiteren Versuchsverlauf ergibt sich eine konstante, danach leicht abfallende Entwicklung der erhöhten RZ, die statistisch nicht mehr gesichert werden kann. Zwar finden sich 3 h bzw. 9 h nach Gabe noch die gleichen bzw. ähnliche Anteile erhöhter RZ, jedoch wird wegen der fehlenden Signifikanzen und der abneh-

menden Summen der RZ geschlossen, daß nach etwa 3 h eine Restitution einsetzt, bzw. möglicherweise stattfindende Lernvorgänge eine solche vortäuschen. 24 h nach parenteraler Applikation werden die Leertest-Reaktionszeiten des Vortages wieder erreicht.

In der O-Serie entsteht 30 min nach oraler Gabe ein bereits signifikanter Anstieg der RZ, der 3 h nach Applikation eine ebenfalls signifikante Verlängerung der durchschnittlichen Reaktionszeiten um fast 80 msec bewirkt. Bezogen auf den Medianwert der RZ bedeutet dies eine Verlängerung um 32 %, aus den einzelnen Zunahmen der Gruppe werden sogar 38 % für diesen Zeitpunkt ermittelt. Gleichzeitig ergibt sich außerdem das Maximum der Summen aus den RZ. Zu diesem Zeitpunkt liegt demnach die stärkste Verlangsamung der Reaktionszeiten vor, die zum Meßzeitpunkt nach 9 h statistisch ungesichert und auch wertmäßig kaum noch meßbar, nach 24 h restlos ausgeglichen ist.

Für den Vergleich beider Versuchsserien ergibt sich bei vergleichbaren RZ von 200 bis 250 msec in Leerversuchen 30 min nach parenteraler eine Reaktionsverlängerung von etwa 7 % gegenüber bereits 14 % nach oraler Gabe. Die stärkste Beeinträchtigung liegt nach 3 h in der O-Serie mit 32 % gegenüber der P-Serie mit noch 7 % vor. Für diesen Zeitpunkt ist das wertmäßig stärkere Ansteigen der RZ bei oraler Belastung gegenüber parenteraler signifikant. Die Zeiten liegen bei 300 bis 400 msec. Während die durchschnittlichen Maxima der Verlängerung beim Leerwertvergleich in der P-Serie 2 bis 19 % Zunahme betragen und mehrheitlich nach 30 min auftreten, liegen sie in der O-Serie mehrheitlich nach 3 h mit 16 bis mehrfach rund 60 % vor. Nach 9 bzw. 24 h sind keine statistischen oder wertmäßigen Unterschiede zwischen beiden Serien erkennbar.

Grundsätzlich ähnliches Verhalten findet sich für die akustische Reizgabe (Tab 18, 20, 22 - Abb. 10, 12). 30 min nach parenteraler Gabe steigen die RZ gegenüber den Leertestzeiten um durchschnittlich 33 msec (= 17 %) signifikant an, ein Wert, der auch das Mittel der prozentualen Einzelzunahmen darstellt. Die höchste Summe der Einzelreaktionszeiten der P-Serie liegt ebenfalls zum gleichen Zeitpunkt (Test 2) vor. Diese Meßwerte sind nach 3 h allesamt ähnlich reduziert, so daß gefolgert

werden muß, daß eine Restitution der Reaktionszeiten bereits eingesetzt hat. Trotzdem sind noch deutlich, allerdings nicht signifikant, erhöhte Reaktionszeiten feststellbar, von denen die Mehrheit der Vpn betroffen ist. Vermeintlich wiederansteigende RZ nach 24 h sind statistisch nicht gesichert.
Deutliche Verlängerungen ergeben sich nach oraler Gabe, wobei ein Zwischenwert von + 17 % bereits signifikante Erhöhungen angibt. 3 h nach Gabe werden dann durchschnittlich 80 msec mehr zur Reizbeantwortung benötigt, das entspricht einer signifikanten Verlängerung der RZ um 40 % gegenüber den Leerversuchen.

Nach 9 h werden angebotene Signale nur noch von jenen Vpn leicht verspätet beantwortet, die vorher am stärksten beeinträchtigt waren. Für die Verspätungen ergibt sich ein Durchschnitt von 5 %, der nicht gesichert ist und daher eher als Nachwirkung der vorangegangenen Beeinträchtigung angesehen wird. 24 h nach oraler Gabe haben sich die RZ auf akustische Reize wieder normalisiert.
Im Vergleich der beiden Applikationsformen ist gesichert, daß 30 min nach Gabe bei gleichen Ausgangswerten wertmäßig gleiche Verspätungen von 17 % hervorgerufen werden, die dennoch unterschiedlich gewertet werden müssen. Nach parenteraler Gabe stellt dieser Wert nämlich ein Maximum dar, nach oraler einen Zwischenwert für signifikant höhere RZ nach 3 h. Hier liegen bei der Gruppenmehrheit die größten Verlangsamungen der RZ vor, die von unter 200 msec im Leerversuch auf rund 300 msec anwachsen. In der P-Serie liegen die Einzelmaxima je zur Hälfte nach 30 min und 3 h vor. In der O-Serie sind sie mit 40 bis 60 % Zunahme etwa doppelt so stark wie in der P-Serie.

Sowohl nach parenteraler als auch nach oraler Gabe von 50 mg Dikalium-Chlorazepat kommt es zu Störungen in der Wahrnehmung und Verarbeitung externer Reize, die allgemein nach 30 min für etwa 9 h auftreten. Unterschiede zwischen beiden Applikationsformen liegen in Zeitpunkt und Ausmaß der Störung vor. Während 30 min nach parenteraler Gabe meist die stärksten Reaktionsverlangsamungen auftreten, die in den folgenden 9 h konstant bis rückläufig sind, liegen gleichzeitig nach oraler Gabe wertmäßig ähnliche Beeinträchtigungen vor, deren Maxima erst nach 3 h vorliegen. Dabei ist die Störung im Ausmaß wesentlich ausgeprägter.

Abb. 9: Reaktionszeiten (RZ) (in msec) auf optische Reize am Wiener Reaktionsgerät vor und nach parenteraler (p) bzw. oraler (o) Gabe (G) von 50 mg Dikalium-Chlorazepat.
Medianwerte (N = 7).

	Test 1 leer	Test 2 30 '	Test 3 3 h	Test 4 9 h	Test 5 24 h
(p)	228	245	245	241	231
(o)	236	258	312	241	234

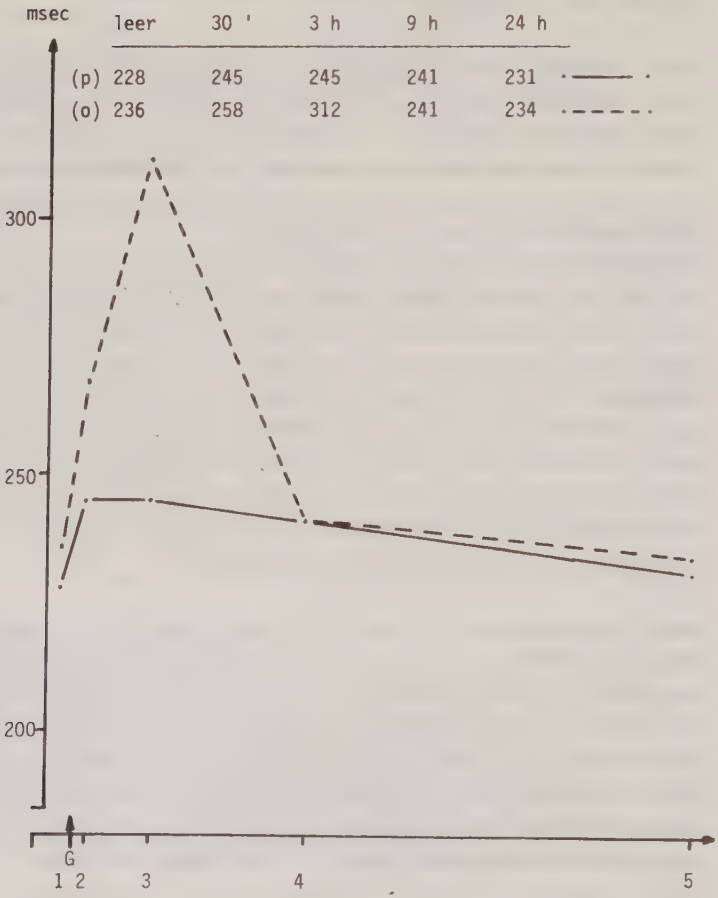
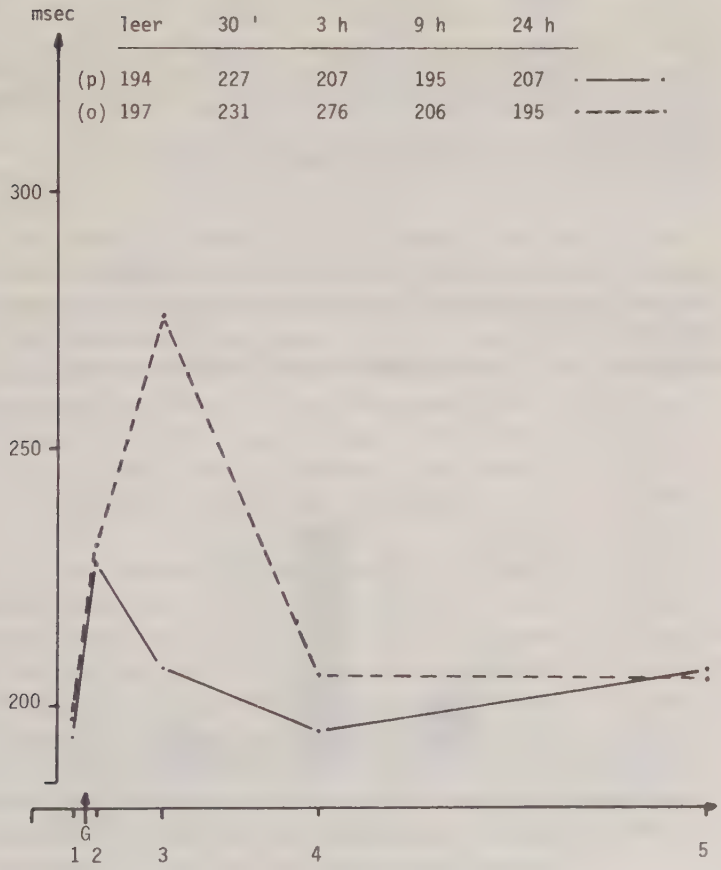


Abb. 10: Reaktionszeiten (RZ) (in msec) auf akustische Reize am Wiener Reaktionsgerät vor und nach parenteraler (p) bzw. oraler (o) Gabe (G) von 50 mg Dikalium-Chlorazepat.
Medianwerte (N = 7).

	Test 1 leer	Test 2 30 '	Test 3 3 h	Test 4 9 h	Test 5 24 h
(p)	194	227	207	195	207
(o)	197	231	276	206	195



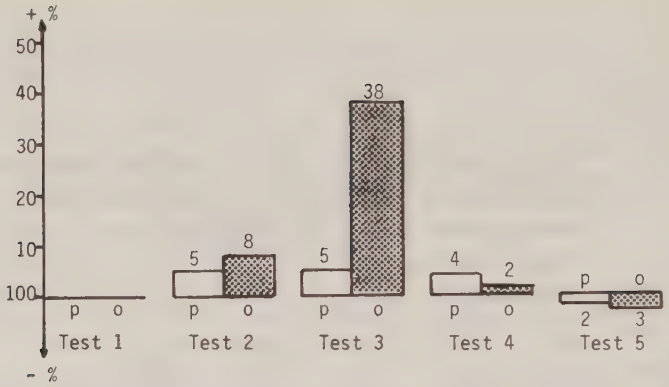
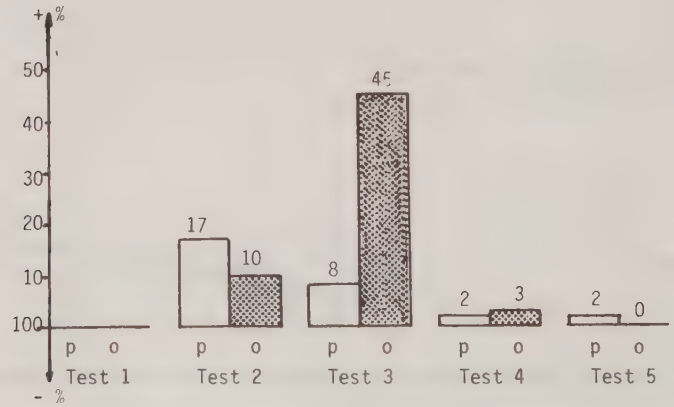


Abb. 11: Verlauf der Reaktionszeiten (in %) nach parenteraler (p) bzw. oraler (o) Gabe von 50 mg Dikalium-Chlorazepat im Vergleich zum Leertest (100 %).
Medianwerte (N = 7). Wiener Reaktionsgerät, optische Reize.

Abb. 12: Verlauf der Reaktionszeiten (in %) nach parenteraler (p) bzw. oraler (o) Gabe von 50 mg Dikalium-Chlorazepat im Vergleich zum Leertest (100 %).
Medianwerte (N = 7). Wiener Reaktionsgerät, akustische Reize.



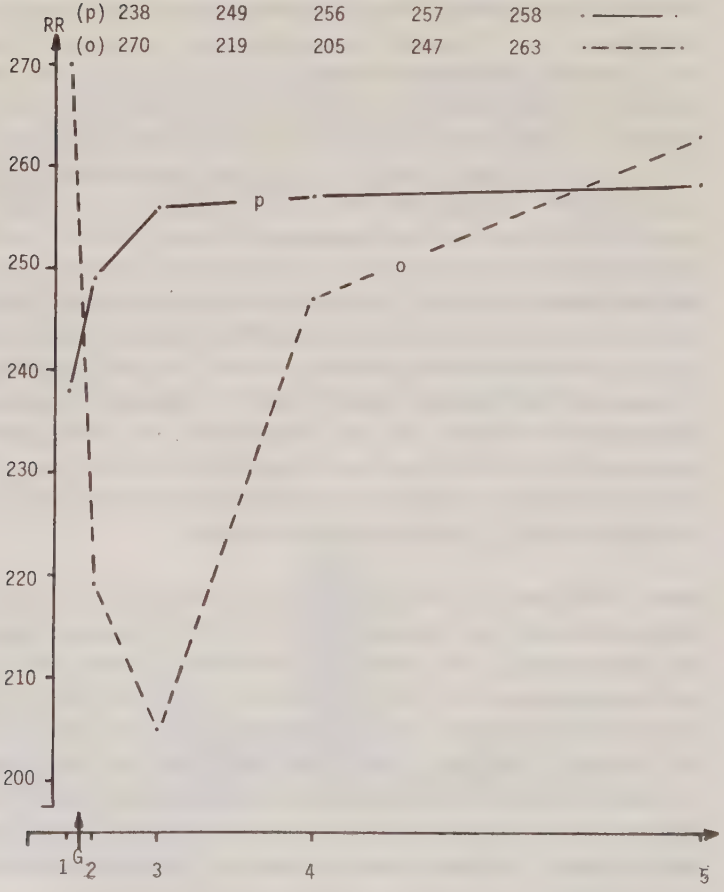
3.2. Leistungsprüfgerät

Bei Betrachtung der ermittelten durchschnittlichen Leistungen am LPG (Tab. 23, 24, 27 - Abb. 13, 14) kommt es nach parenteraler Gabe von 50 mg Dikalium-Chlorazepat im Versuchsverlauf der P-Serie zu keiner Reduzierung der richtigen Lösungsantworten (RR). Somit ist keine Verschlechterung der Konzentrationsfähigkeit sowie des Dauer- und Höchstleistungsvermögens innerhalb dieser Serie nachweisbar. Rechnerisch ergibt sich im 24stündigen Verlauf der Prüfungen eine durchschnittliche Leistungssteigerung um 20 richtige Lösungsantworten, was einem Leistungszuwachs von 8 % gegenüber den Leerversuchen entspricht. Dennoch ist zu vermuten, daß Minderleistungen auftreten, die allerdings durch zunehmende Leistungsverbesserungen als Folge einsetzender Lernprozesse kompensiert werden. Anhaltspunkte für diese Behauptung bilden die Summen der Einzelleistungen, die 30 min nach Gabe unter den Ausgangsleistungen liegen. Innerhalb der Serie sind bei sechs der sieben Vpn unterschiedlich starke Leistungsminderungen zwischen 1 bis 14 % im Leertest-Vergleich festzustellen, die je zur Hälfte 30 min und 3 h nach parenteraler Gabe auftreten. Geringfügige Leistungsverluste sind vereinzelt auch noch 9 h nach Gabe vorhanden, in diesen Zeitraum fällt auch das schlechteste Einzelergebnis der Serie, das eine Minderung um 37 % gegenüber dem Leertest darstellt. Auch die häufigen Leistungssteigerungen nach 24 h deuten auf einen Obungszuwachs bei vorangegangenen versteckten Beeinträchtigungen der Konzentrationsfähigkeit hin. Ein statistischer Beweis über die Existenz und das Ausmaß als Folge einer parenteralen Gabe ist jedoch nicht durchführbar.

Bereits 30 min nach oraler Gabe treten in der O-Serie deutliche Leistungsverluste auf, die durchschnittlich fast 20 % gegenüber den Leerversuchen ausmachen. Die größten Leistungseinbußen werden dann 3 h nach Gabe gemessen, wobei statt durchschnittlich 270 nur 205 richtige Rechenvorgänge getätigt werden. Die Leistungen im Kopfrechnen fallen für diesen Zeitpunkt signifikant um 24 % niedriger aus als vor oraler Gabe. Sie sinken bei der Hälfte der Vpn auf unter 20 % bis zur nächsten Leistungsmessung ab und sind nicht mehr signifikant. Damit ist 9 h nach Gabe ein bereits spürbares Wiederansteigen der Konzentrationsfähigkeit zu verzeichnen. Sie ist nach 24 h nahezu wiederhergestellt.

Abb. 13: Messung der Konzentrationsfähigkeit sowie des Dauer- und Höchstleistungsvermögens am LPG. Medianwerte richtiger Lösungsantworten (RR) vor und nach parenteraler (p) bzw. oraler (o) Gabe (G) von 50 mg Dikalium-Chlorazepat. (N = 7).

	Test 1 leer	Test 2 30 '	Test 3 3 h	Test 4 9 h	Test 5 24 h
(p)	238	249	256	257	258
(o)	270	219	205	247	263



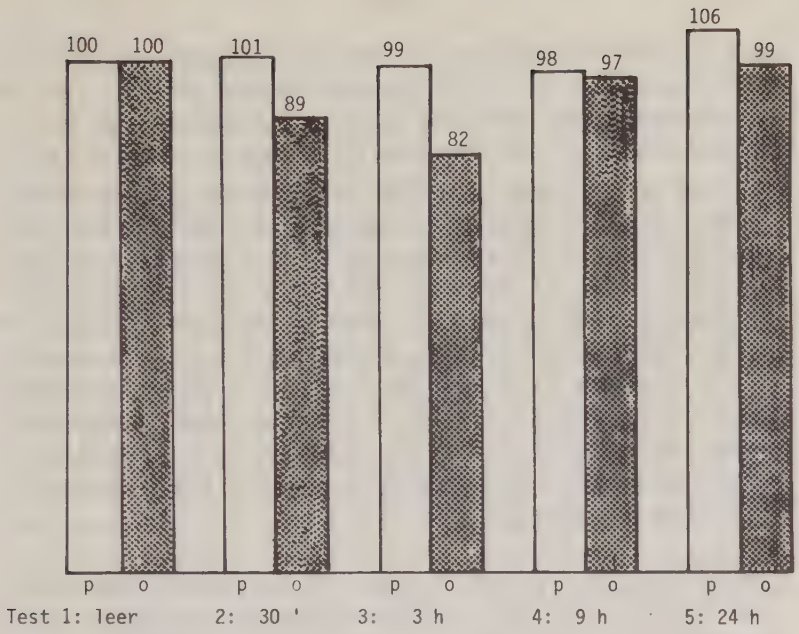


Abb. 14: Verlauf der richtigen Lösungsantworten (in %) nach parenteraler (p) bzw. oraler (o) Gabe von 50 mg Dikalium-Chlorazepat im Vergleich zum Leertest (100 %).
Medianwerte (N = 7).

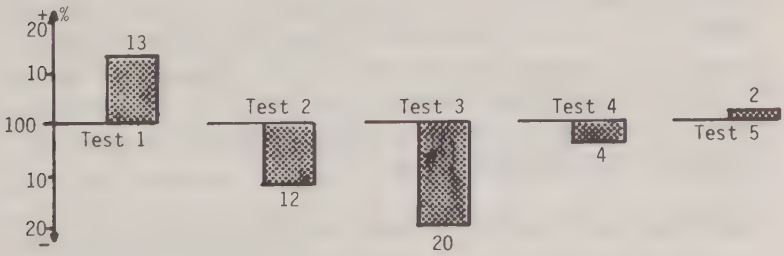


Abb. 15: Relative Differenz (in %) der Medianwerte richtiger Lösungsantworten am LPG in der O-Serie gegenüber der P-Serie (100 %).

Beim Vergleich beider Applikationsformen fällt zunächst ein signifikanter Leistungsunterschied in den Leertests zugunsten der O-Serie auf. Da die Abschlußleistung der P-Serie ungefähr der Ausgangsleistung der O-Serie entspricht, liegen Deutungen als Lernerfolge nahe. Trotz besserer Ausgangswerte finden sich 30 min nach oraler Gabe vergleichsweise weniger richtige Lösungsantworten, was statistisch nicht gesichert ist. Während in der P-Serie die Leistung nun vermeintlich oder tatsächlich ansteigt, wird sie 3 h nach oraler Gabe signifikant um ein Viertel des Medianwertes reduziert, womit sie, ebenfalls signifikant, 20 % unter der zeitgleichen parenteralen bleibt. Im einzelnen sind die Leistungen der P-Serie um weniger als 10 %, die der O-Serie um 12 bis 28 % verringert, wobei alle Vpn betroffen sind. In der P-Serie werden die größten Leistungseinbußen nach 30 min gemessen. Im weiteren Verlauf sind die Leistungseinbußen beider Serien rückläufig, wertmäßig gleich und nicht signifikant unterschiedlich (Abb. 15).

Unter Einfluß von Dikalium-Chlorazepat werden die Konzentrationsfähigkeit sowie das Dauer- und Höchstleistungsvermögen nachteilig beeinflußt. In der P-Serie ist zwar ein statistischer Beweis dafür nicht zu erbringen, mehrere Aspekte der Meßergebnisse sprechen dennoch dafür. Bei der O-Serie ist die Verschlechterung nach oraler Gabe auch statistisch nachgewiesen. Sie beginnt 30 min nach Applikation, ihr gemessenes Maximum erreicht sie nach 3 h und wird dann wieder rückläufig.
Eine Zunahme von fehlerhaften Leistungen in Form von falschen Lösungsantworten ist in beiden Serien nicht nachweisbar. Im Durchschnitt betragen die fehlerhaften unter 5 % der richtigen Lösungsantworten. Auftretende Leistungseinbußen entstehen somit nicht durch ein Fehlerverhalten wie mangelnde Konzentration, sondern durch Verlangsamung der Denkprozesse und Reizbeantwortungen.

Wesentliche Unterschiede im Leistungsvermögen während der Teilzeiten I und II bestehen praktisch nicht. Im Test 5 der P-Serie kann die gute Leistung der I. Teilzeit in der II. nicht wiederholt werden.
Innerhalb der P-Serie werden in Teilzeit I von Test 5 mehr Lösungen getätigt als in der von Test 1, was auch auf einen Lerneffekt hindeutet. Die signifikanten Verschlechterungen in Test 3 der O-Serie treten in beiden Teilzeiten auf. Somit scheiden Leistungsverschlechterungen mit zunehmender Prüfdauer aus (Tab. 25, 26).

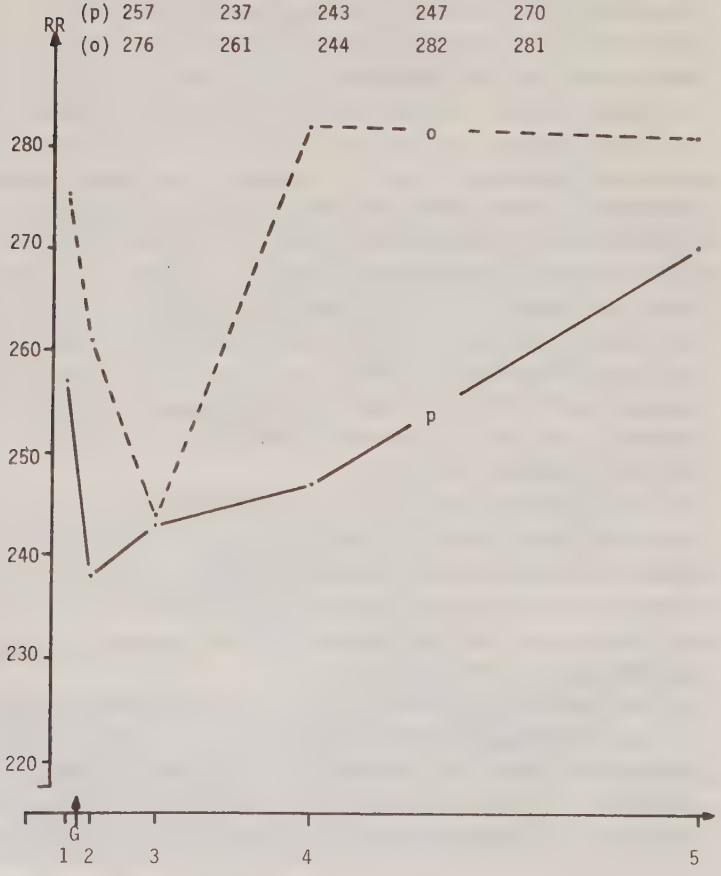
3.3.3. Wiener Determinationsgerät

3.3.3.1. Programm R 2

Tab. 28, Abb. 16 - bereits 30 min nach parenteraler Gabe von 50 mg Dikalium-Chlorazepat sind signifikante Minderungen der individuellen Höchstleistungen festgestellt. Gegenüber den Leerversuchen werden durchschnittlich 20 Lösungsantworten weniger erzielt. Dies stellt einen Leistungsverlust von 3 % dar. Er ist auch nach 3 h noch signifikant nachweisbar. Bis auf einen unbeeinflußte Vp erreichen die Vpn ihre Leistungsminima (3 bis 29 %) je zur Hälfte nach 30 min und 3 h. Auch die Summen der richtigen Lösungsantworten sind hier am niedrigsten. Im weiteren Verlauf sind die Leistungsverschlechterungen wieder rückläufig. Sie sind wertmäßig, nicht mehr signifikant, nach 9 h noch meßbar, nach 24 h ausgeglichen und als Folge eines Lernprozesses in eine Leistungssteigerung übergegangen. Vermutlich entwickelt sich dieser Obungszuwachs schon zu einem früheren Zeitpunkt, sodaß zu vermuten ist, daß die Leistungseinbußen in Wirklichkeit stärker als gemessen ausfallen.
Nach oraler Gabe fallen ebenfalls 30 min und 3 h später signifikante Leistungsverluste auf, die durchschnittlich 32 Lösungen weniger bedeuten. Aus den Summen der Einzelleistungen sowie aus den prozentualen Veränderungen der Medianwerte ergibt sich ein durchschnittlicher Leistungstiefpunkt nach 3 h. Die individuellen Leistungsverluste liegen zwischen 10 und 30 % und treten je zur Hälfte 30 min und 3 h nach Gabe auf. Sie sind nach 9 h wieder abgeklungen.
Tab. 29 - beim Vergleich beider Verabreichungsformen zeigt sich, daß bei parenteraler Gabe Leistungsverluste von fast 10 % für die Dauer von 30 min bis 3 h nach Gabe hervorgerufen werden, die nach 9 h noch nicht vollständig abgeklungen sind. Bei oraler Gabe stehen ihnen ähnliche, jedoch stärkere und früher abklingende Beeinträchtigungen für den gleichen Zeitraum gegenüber (Tab. 32).
Der prozentuale Anteil der fehlerhaften an den richtigen Lösungsantworten liegt im Medianwert stets zwischen 2 und 5 %. Signifikante Unterschiede werden weder nach parenteraler noch oraler Gabe beobachtet. Sie werden weder im Vergleich zwischen noch innerhalb der Serie gefunden. Somit werden Leistungsminderungen nach Gabe von Dikalium-Chlorazepat

Abb. 16: Reaktionsverhalten am Wiener Determinationsgerät, Programm R 2 vor und nach parenteraler (p) bzw. oraler (o) Gabe von 50 mg Dikalium-Chlorazepat.
RR = Medianwerte der richtigen Reizbeantwortungen (N = 7).

	Test 1 leer	Test 2 30 '	Test 3 3 h	Test 4 9 h	Test 5 24 h
(p)	257	237	243	247	270
(o)	276	261	244	282	281



nicht durch ein Fehlverhalten sondern durch eine Verlangsamung in der Beantwortung komplexer Reizsituationen verursacht. Die individuellen Höchstleistungen sind für mindestens 3 h reduziert.

3.3.3.2. Programm D 5

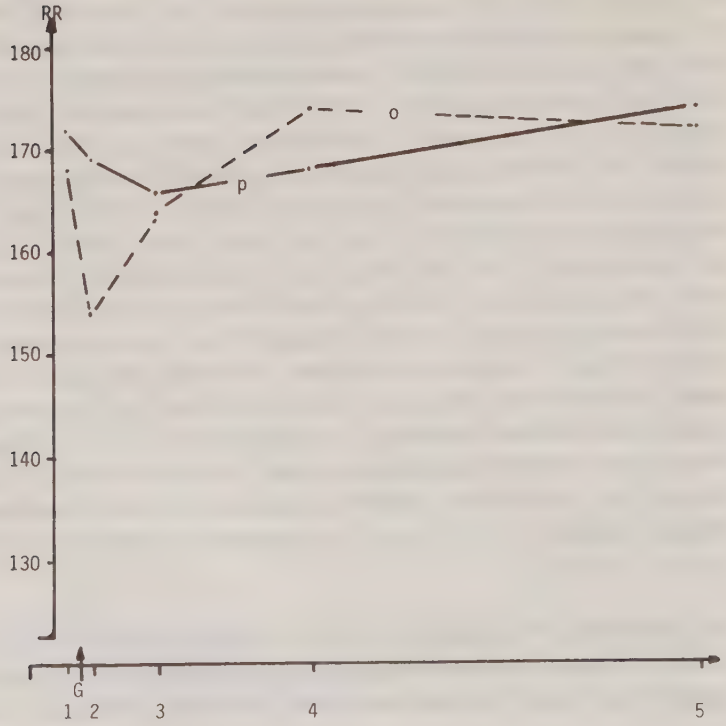
In den Auswertungen der Meßergebnisse des Reaktionsverhaltens bei komplexen Reizsituationen werden die drei Parameter "richtige, verspätete, falsche Reizbeantwortungen" einzeln betrachtet, obwohl sie logischerweise eine Einheit bilden (Tab. 33, 34, 35, 36, 37 - Abb. 17, 18, 19).

Eine durchschnittlich richtige Beantwortung von etwa 170 der 180 angebotenen Reize verdeutlicht die leichte Bewältigung des Programms im belastungsfreien Leerversuch. Nach parenteraler Gabe von 50 mg Dikalium-Chlorazepat werden zwar Leistungseinbußen von 2 bis 4 % nach 30 min bis 9 h gemessen, sie sind jedoch infolge der Leistungskonstanz einer Vp sowie Leistungsverbesserung einer anderen gegenüber dem Leertest nicht signifikant. Dennoch ergeben sich in der Einzelbetrachtung Leistungsminderungen um 2 bis 10 %, die je zur Hälfte nach 30 min und 9 h festgestellt werden. Die Leistungseinbußen nach 9 h sind wertmäßig geringer und signalisieren eine einsetzende Restitution, die nach 24 h vollzogen ist. Bei oraler Gabe treten nach 30 min signifikante Leistungseinbußen von durchschnittlich 7 % auf, die nach 3 h nur 2 % (signifikant) betragen. Dabei bleiben einerseits 2 Vpn nach Gabe in ihrer Leistung nahezu konstant, andererseits führt die Gabe bei anderen zu Leistungseinbrüchen von 60 %. Nach 9 h werden die Leistungen der Leerversuche teilweise überboten, teilweise nicht erreicht. Auch nach 24 h sind keine signifikanten Unterschiede zwischen der Anfangs- und Schlußleistung zu verzeichnen. Beim Vergleich beider Verabreichungsformen sind die größeren Leistungsverluste (8 %) 30 min nach oraler Gabe gegenüber gleichzeitiger parenteraler gesichert. Sie sind nach 3 h noch vorhanden, können aber nicht gesichert werden.

Bei parenteraler Belastung finden sich bei nahezu gleichbleibenden Anteilen verspäteter Reizbeantwortungen keine signifikanten Unterschiede innerhalb der Serie. Aufgrund des kleinen Basiswertes erscheinen Fehler-

Abb: 17: Reaktionsverhalten am Wiener Determinationsgerät, Programm D 5 vor und nach parenteraler (p) bzw. oraler (o) Gabe von 50 mg Dikalium-Chlorazepat.
RR = Medianwerte der richtigen Reizbeantwortungen von 180 angebotenen (N = 7).

	Test 1 leer	Test 2 30 '	Test 3 3 h	Test 4 9 h	Test 5 24 h
(p)	172	169	166	168	174
(o)	168	154	164	174	172



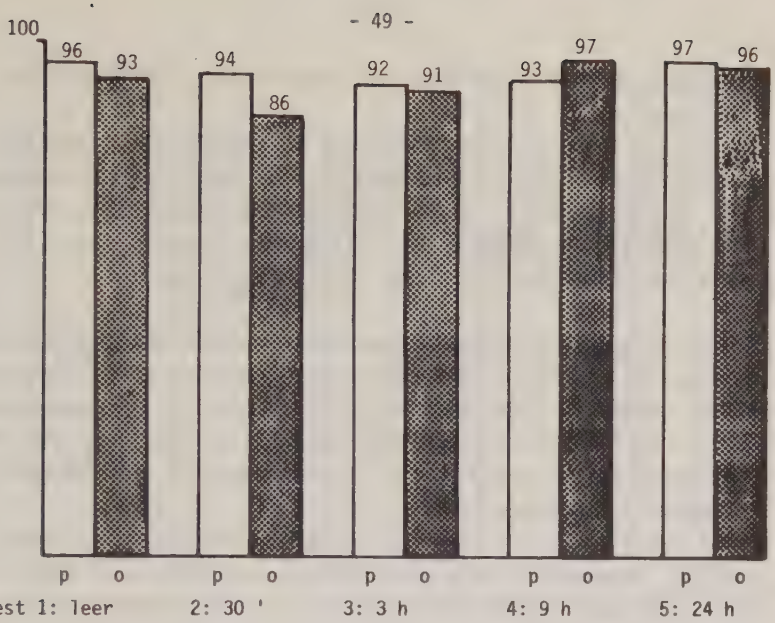
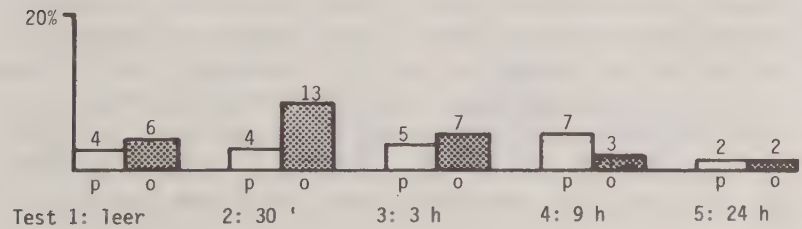


Abb. 18: Änderungen des Reaktionsverhaltens (in %) am D-Gerät, Programm D 5 vor und nach parenteraler (p) bzw. oraler (o) Gabe von 50 mg Dikalium-Chlorazepat. Richtige Reizbeantwortungen (RR) von 180 angebotenen = 100 %.
Medianwerte (N = 7).

Tab. 19: Änderungen des Reaktionsverhaltens (in %) am D-Gerät, Programm D 5 vor und nach parenteraler (p) bzw. oraler (o) Gabe von 50 mg Dikalium-Chlorazepat. Verspätete Reizbeantwortungen (VR) von 180 angebotenen = 100 %.
Medianwerte (N = 7).



zunahmen um fast 50 % nach Gabe natürlich sehr hoch, sind jedoch nicht signifikant.
Dagegen ist 30 min nach oraler Belastung mit Dikalium-Chlorazepat eine Zunahme der Verspätungen um das Doppelte eines signifikante Verschlechterung. Bei Betrachtung der Summen verspäteter Reizbeantwortungen ergibt sich sogar eine Verdreifachung für 30 min bis 3 h. Nach 9 h setzt wertmäßig eine Restitution ein, die nach 24 h erreicht ist.

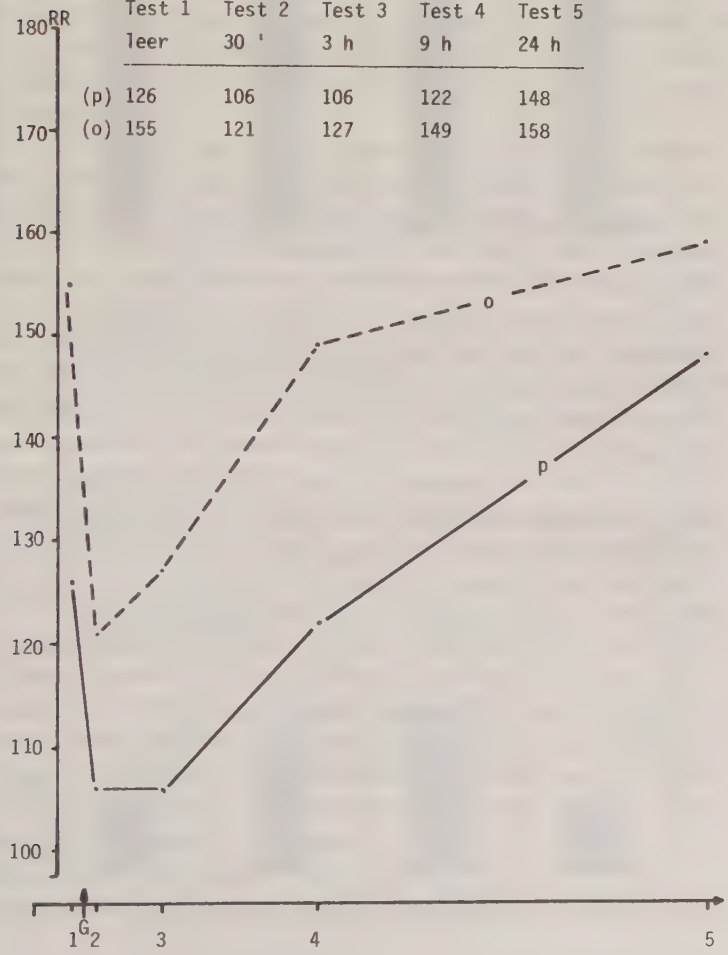
Aus den falschen Reizbeantwortungen, die während den Prüfungen getätigt wurden, sind signifikante Unterschiede weder innerhalb noch zwischen den Serien feststellbar. Mit durchschnittlich 7 Fehlern bei 180 angebotenen Reizen sind die Fehlleistungen praktisch konstant. Auch in den Einzelbetrachtungen lassen sich allenfalls "fehlermachende und fehlervermeidende" Probanden unterscheiden.
Somit ergibt sich für die Prüfung der Vigilanz und des Reaktionsverhaltens bei langsam angebotenen komplexen Reizsituationen nur 30 min nach oraler Gabe von Dikalium-Chlorazepat eine leichte Beeinträchtigung in Form einer Minderleistung durch Verspätung in der Reizbeantwortung. Eine Veränderung der Fehlleistungen ist nicht nachweisbar. Die Beeinträchtigungen dauern mehrheitlich weniger als 9 h an.
Eine Verschlechterung des Reaktionsverhaltens nach parenteraler Gabe ist im statistischer Hinsicht unbewiesen, zumindest aber in der Tendenz feststellbar.

3.3.3.3. Programm D 3

Für die Leistungsmessungen am D-Gerät bei erhöhter Ablaufgeschwindigkeit werden ebenfalls wie bei D 5 die drei Parameter gesondert betrachtet (Tag. 38, 39, 40, 41, 42 - Abb. 20, 21, 22).
Gegenüber den Leerversuchen zeigen sich nach parenteraler Gabe von Dikalium-Chlorazepat Beeinflussungen der Reaktionsfähigkeit auf komplexe Reize, die für einen Zeitraum von 30 min bis 3 h zu verminderten Leistungen in den richtigen Beantwortungen von 180 Reizen führen. Zu diesen Zeitpunkten werden in beiden Tests 20 Reize weniger beantwortet als im Leerversuch. Im Vergleich der Medianwerte entspricht dies einer Einbuße von 16 %, die infolge Leistungssteigerung einer Vp aus einem niedrigen Aus-

Abb. 20: Reaktionsverhalten am Wiener Determinationsgerät, Programm D 3 vor und nach parenteraler (p) bzw. oraler (o) Gabe (G) von 50 mg Dikalium-Chlorazepat. RR = Medianwerte der richtigen Reizbeantwortungen von 180 angebotenen (N = 7).

	Test 1 leer	Test 2 30 '	Test 3 3 h	Test 4 9 h	Test 5 24 h
(p)	126	106	106	122	148
(o)	155	121	127	149	158



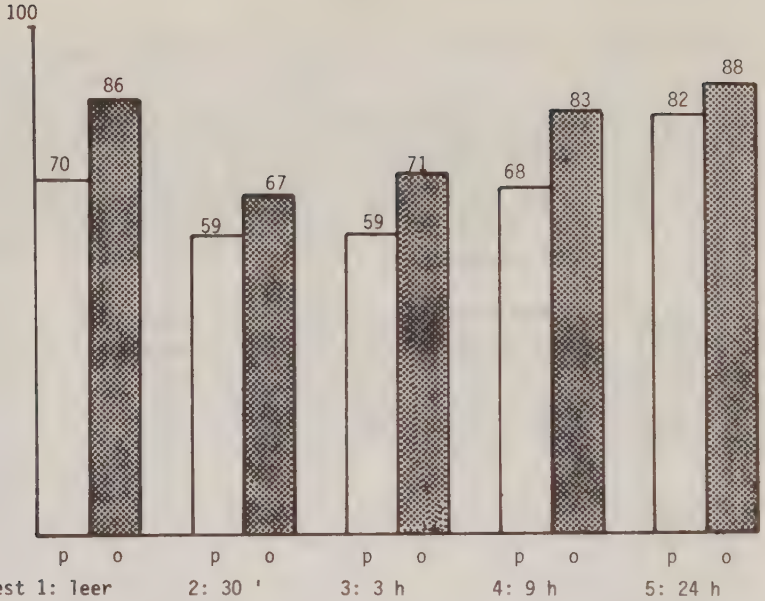
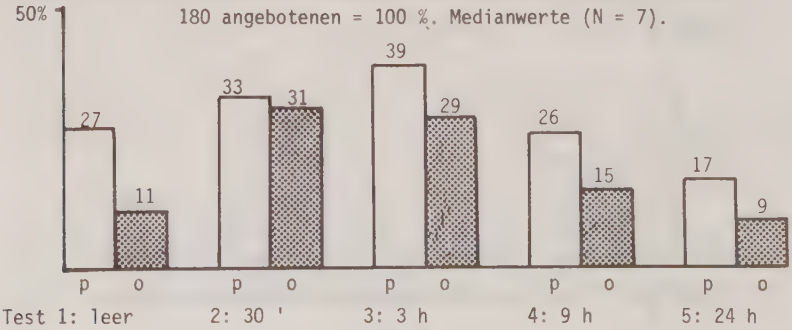


Abb. 21: Änderungen des Reaktionsverhaltens (in %) am D-Gerät, Programm D 3 vor und nach parenteraler (p) bzw. oraler (o) Gabe von 50 mg Dikalium-Chlorazepat. Richtige Reizbeantwortungen (RR) von 180 angebotenen = 100 %.
Medianwerte (N = 7).

Abb. 22: Änderungen des Reaktionsverhaltens (in %) am D-Gerät, Programm D3 vor und nach parenteraler (p) bzw. oraler (o) Gabe von 50 mg Dikalium-Chlorazepat. Verspätete Reizbeantwortungen (VR) von 180 angebotenen = 100 %. Medianwerte (N = 7).



gangsniveau nach 30 min nicht, nach 3 h allerdings gesichert ist. In den Einzelergebnissen gehen bis zu 20 % Leistung verloren. Eine Leistungssteigerung 24 h nach Gabe muß als Übungszuwachs gewertet werden. Dies überrascht um so mehr als die Programme in ihrem raschen Ablauf eigentlich undurchschaubar erscheinen.
Dieser Lernprozeß führt auch in den Leerversuchen der O-Serie zu hohen Ausgangsleistungen, die 30 min und 3 h nach oraler Gabe im Durchschnitt um 20 % reduziert werden. Zu zweidrittel treten die maximalen Einbußen erst nach 3 h auf. Teilweise werden bis zu 80 von 180 Reizen weniger beantwortet, woraus sich vereinzelt Leistungseinbußen von fast 50 % ergeben. Nach 9 h werden mit Ausnahme zweier Vpn die Leistungen der Leerversuche wieder erreicht.
Beim Vergleich beider Applikationsformen bilden sich insofern Hindernisse, als durch Lernerfolge in den Leerversuchen der O-Serie signifikant bessere Leistungen erbracht werden als in der P-Serie. Im weiteren Ablauf der Versuche fallen Leistungseinbußen zwar zu gleichen Zeitpunkten an, diese sind jedoch bei oraler Gabe im Durchschnitt fast doppelt so stark wie bei parenteraler. Trotz der hohen Leistungsverluste in der O-Serie sind die Leistungen der P-Serie im ganzen Versuchsverlauf stets geringer als die zeitgleichen der O-Serie, was wiederum die starken Lerneffekte verdeutlicht. Bei den verspäteten Reizbeantwortungen treten Erhöhungen gegenüber den Leerversuchen in den Messungen 3 h nach parenteraler Gabe auf. Sie sind signifikant und betragen durchschnittlich 12 %. Ihr Beginn wird bereits 30 min nach Gabe beobachtet. Verminderte Verspätungen nach 24 h signalisieren eine Leistungssteigerung nach Übungszuwachs.
Wesentlich vermehrte Verspätungen führen 30 min nach oraler Gabe zu einer Verdoppelung der Medianwerte - eine Zuwachsrate wie sie auch bei Betrachtung der Summen aus Einzelwerten wert- und zeitgleich auftritt.
Die Ergebnisse der falschen Reizbeantwortungen haben auch in dieser Prüfung keine große Aussagekraft. Die Medianwerte für falsche Antworten liegen zwischen 5 und 10 bei 180 angebotenen Reizen, also stets unterhalb einer Fehlerquote von 5 %. Signifikanzen sind weder zwischen den noch innerhalb der Prüfserien zu entdecken.

Zusammenfassend lassen sich für die Leistungsprüfungen am Wiener Determi-

nationsgerät bei allen Programmen individuelle Verschlechterungen der Aufmerksamkeit, der sensomotorischen Koordinationsfähigkeit sowie des Reaktionsverhaltens feststellen. Ursachen für Leistungsverluste sind in Verlangsamungen der Reizbeantwortungen zu suchen, Fehlleistungen sind nicht wahrscheinlich. Bevorzugte Zeitpunkte für Verschlechterungen sind nach parenteraler Gabe 30 min mit Dauer von mindestens 3 h, nach oraler 3 h mit Beginn nach 30 min. Nach 9 h ist eine Restitution zumindest begonnen, häufiger bereits beendet. Leistungseinbußen nach oraler Gabe sind wesentlich ausgeprägter als nach parenteraler und nicht selten doppelt so groß.

3.4. Subjektive Befindlichkeit

3.4.1. Polaritätsprofile

Betrachtet werden die Mediane (N=6) der Eigenschaften, die eine Stimmungskategorie bilden, die Notensummen, die sich dabei (aus N=6) für die Stimmungskategorien ergeben, und die gerundeten Durchschnittsnoten, die durch Division der Notensummen durch Anzahl der Eigenschaftsbegriffe pro Stimmungskategorie errechnet werden.
Von den 32 Eigenschaftspaaren der gezeichneten Polaritätsprofile werden die Medianwerte (N=6) gebildet. Die Medianwerte werden zur Bildung der Stimmungskategorien verwendet, deren Veränderungen während der Versuchsserien in Abb. 23 I - VII graphisch veranschaulicht werden. Ein Kästchen entspricht dabei in der Breite der siebenstufigen Wertskala, deren positiver Bereich rechts, der negative links liegt. Die zeitgleichen Tests beider Serien sind nebeneinander vergleichbar, links nach parenteraler, rechts nach oraler Gabe. Obenan stehen die Leertests. Ihnen folgen in der zeitlich festgelegten Reihenfolge nacheinander die Tests 2 bis 5.

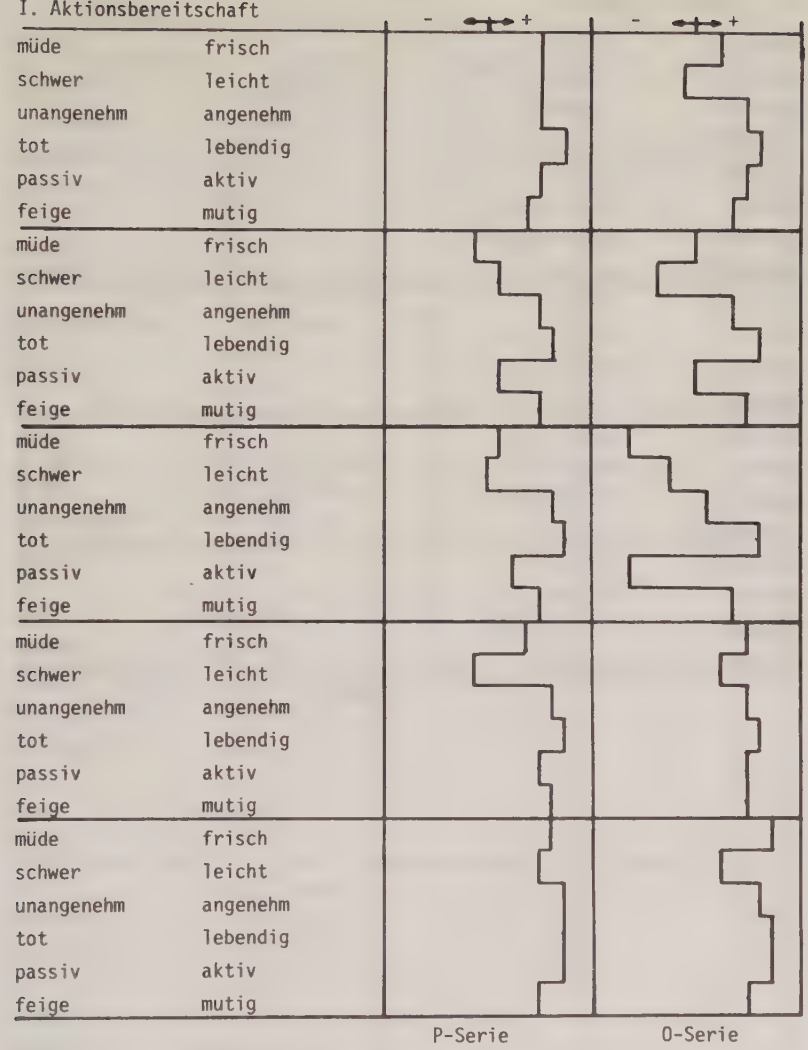
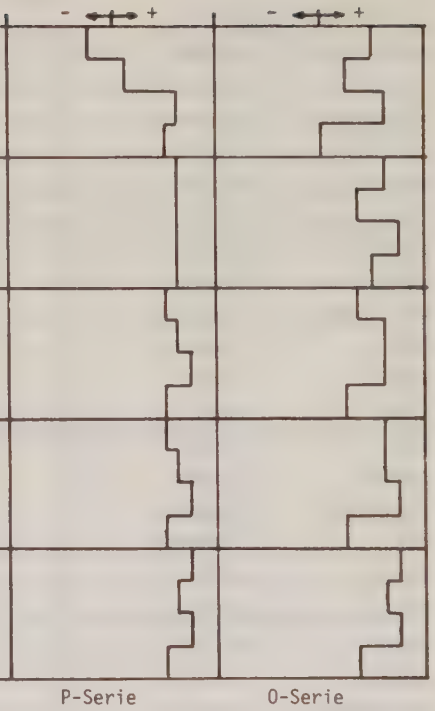


Abb. 23 I-VII: Stimmungskategorien der Polaritätsprofile im Vergleich vor und in der Folge 30 ', 3 h, 9 h, 24 h nach parenteraler bzw. oraler Gabe von 50 mg Dikalium-Chlorazepat.
Medianwerte (N = 6).

II. Affektive Erregung

gespannt	gelöst
erregt	ruhig
aggressiv	friedfertig
veränderlich	stetig
gespannt	gelöst
erregt	ruhig
aggressiv	friedfertig
veränderlich	stetig
gespannt	gelöst
erregt	ruhig
aggressiv	friedfertig
veränderlich	stetig
gespannt	gelöst
erregt	ruhig
aggressiv	friedfertig
veränderlich	stetig
gespannt	gelöst
erregt	ruhig
aggressiv	friedfertig
veränderlich	stetig

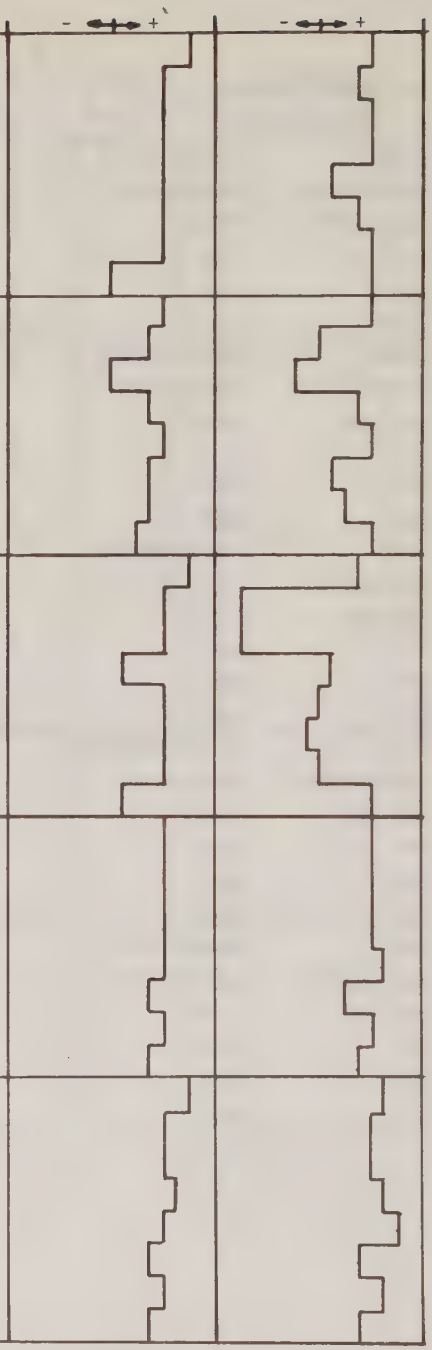


III. Kontaktfähigkeit / Extraversion

		- +	- +
scheu	kontaktfreudig		
introvertiert	extrovertiert		
unsicher	sicher		
alt	jung		
kalt	warm		
klein	groß		
scheu	kontaktfreudig		
introvertiert	extrovertiert		
unsicher	sicher		
alt	jung		
kalt	warm		
klein	groß		
scheu	kontaktfreudig		
introvertiert	extrovertiert		
unsicher	sicher		
alt	jung		
kalt	warm		
klein	groß		
scheu	kontaktfreudig		
introvertiert	extrovertiert		
unsicher	sicher		
alt	jung		
kalt	warm		
klein	groß		
scheu	kontaktfreudig		
introvertiert	extrovertiert		
unsicher	sicher		
alt	jung		
kalt	warm		
klein	groß		
		P-Serie	O-Serie

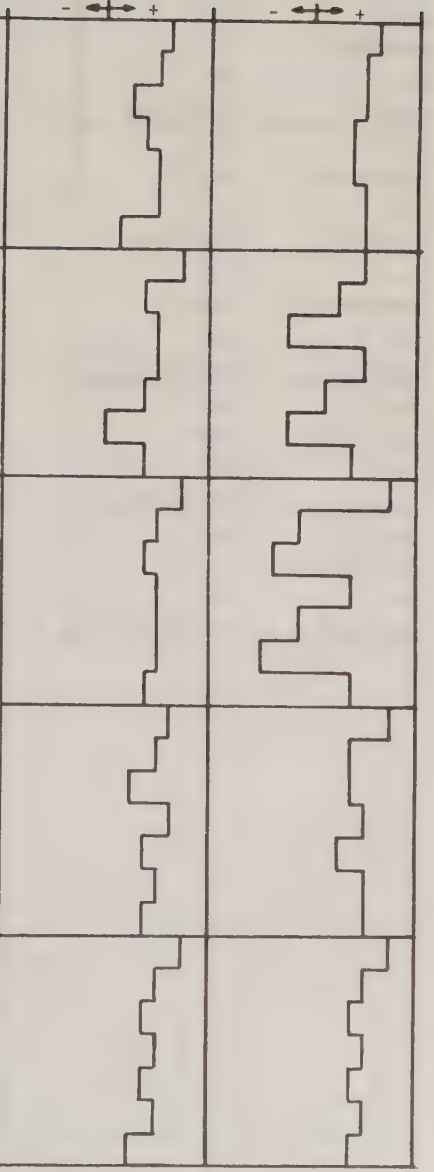
IV. Positive Stimmung

traurig	lustig
tief	hoch
schwach	stark
unangenehm	angenehm
farblos	farbig
klein	groß
introvertiert	extrovertiert
kalt	warm
traurig	lustig
tief	hoch
schwach	stark
unangenehm	angenehm
farblos	farbig
klein	groß
introvertiert	extrovertiert
kalt	warm
traurig	lustig
tief	hoch
schwach	stark
unangenehm	angenehm
farblos	farbig
klein	groß
introvertiert	extrovertiert
kalt	warm
traurig	lustig
tief	hoch
schwach	stark
unangenehm	angenehm
farblos	farbig
klein	groß
introvertiert	extrovertiert
kalt	warm
traurig	lustig
tief	hoch
schwach	stark
unangenehm	angenehm
farblos	farbig
klein	groß
introvertiert	extrovertiert
kalt	warm



V. Übereinstimmung mit der Umwelt

unvertraut	vertraut
entfernt	nahe
leer	voll
feige	mutig
klein	groß
schwach	stark
häßlich	schön
unvertraut	vertraut
entfernt	nahe
leer	voll
feige	mutig
klein	groß
schwach	stark
häßlich	schön
unvertraut	vertraut
entfernt	nahe
leer	voll
feige	mutig
klein	groß
schwach	stark
häßlich	schön
unvertraut	vertraut
entfernt	nahe
leer	voll
feige	mutig
klein	groß
schwach	stark
häßlich	schön
unvertraut	vertraut
entfernt	nahe
leer	voll
feige	mutig
klein	groß
schwach	stark
häßlich	schön



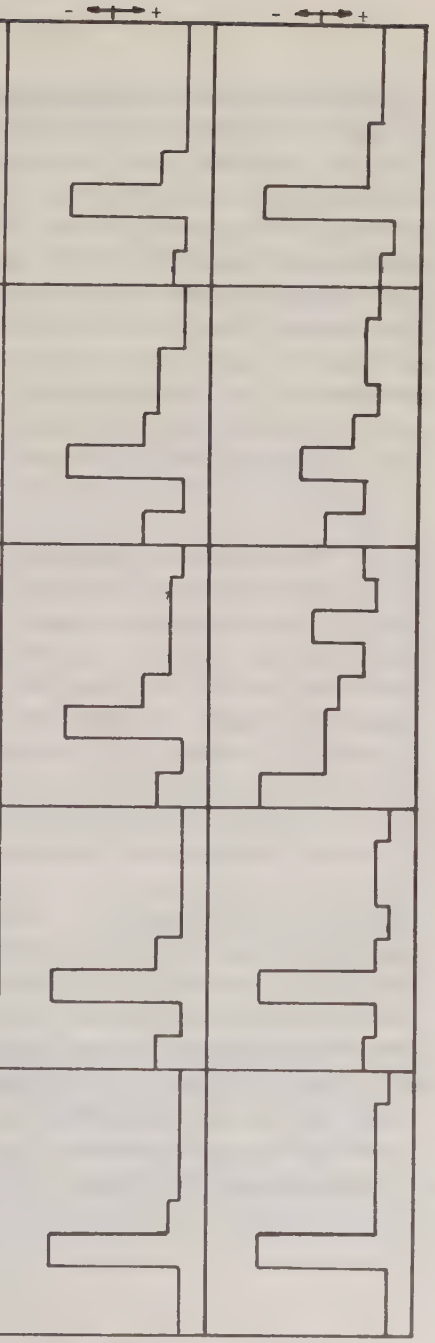
P-Serie O-Serie

VI. Zielgerichtete Aktivität

		P-Serie	O-Serie
passiv	aktiv		
veränderlich	stetig		
leer	voll		
aggressiv	friedfertig		
passiv	aktiv		
veränderlich	stetig		
leer	voll		
aggressiv	friedfertig		
passiv	aktiv		
veränderlich	stetig		
leer	voll		
aggressiv	friedfertig		
passiv	aktiv		
veränderlich	stetig		
leer	voll		
aggressiv	friedfertig		
passiv	aktiv		
veränderlich	stetig		
leer	voll		
aggressiv	friedfertig		

VII. Zusätzliche

krank	gesund
gezwungen	frei
ungeordnet	geordnet
schlecht	gut
steif	biegsam
risikobereit	zurückhaltend
berauscht	unberauscht
verschwommen	klar
krank	gesund
gezwungen	frei
ungeordnet	geordnet
schlecht	gut
steif	biegsam
risikobereit	zurückhaltend
berauscht	unberauscht
verschwommen	klar
krank	gesund
gezwungen	frei
ungeordnet	geordnet
schlecht	gut
steif	biegsam
risikobereit	zurückhaltend
berauscht	unberauscht
verschwommen	klar
krank	gesund
gezwungen	frei
ungeordnet	geordnet
schlecht	gut
steif	biegsam
risikobereit	zurückhaltend
berauscht	unberauscht
verschwommen	klar
krank	gesund
gezwungen	frei
ungeordnet	geordnet
schlecht	gut
steif	biegsam
risikobereit	zurückhaltend
berauscht	unberauscht
verschwommen	klar



P-Serie O-Serie

Die Stimmungskategorie "Aktionsbereitschaft" nimmt bei parenteraler Belastung in der Summen- und Medianwertung zu, so daß sie nach 30 min um eine Note verschlechert wird. Im weiteren Versuchsverlauf stellt sich eine Regenerierung mit einer deutlichen Aktivierung gegen Ende des Versuches ein. Hervorgerufen wird diese Beeinflussung durch die negative Bewertung der Eigenschaften "frisch, aktiv, leicht".
Vergleichsweise ist die Aktionsbereitschaft in der O-Serie vor Belastung etwas geringer. Sie sinkt aber nach oraler Belastung im Vergleich deutlicher ab als in der P-Serie. Ca. 3 h nach Applikation wird für jede Betrachtungsform ein Tiefstand erreicht, der sich allerdings bis zum Versuchsende wie bei der P-Serie über den Ausgangswert positiviert. Die Beeinträchtigung der "Aktionsbereitschaft" wird durch die Eigenschaften "frisch, aktiv, angenehm" geprägt, die starke Negativbewertungen erhalten.

In der Stimmungskategorie "Affektive Erregung" läßt sich aufgrund der Durchschnittsnoten der Kategorie sagen, daß eine bestehende leichte Erregung nach parenteraler Gabe abgebaut wurde. Diese sichtbare Verbesserung des Befindens bleibt bis zum Versuchsende erhalten, was sich in der reduzierten Notensumme bemerkbar macht. Spürbar verbessert werden die Eigenschaften "gelöst und ruhig". Die "Affektive Erregung" war im Vergleich beider Serien vor Applikation bei der oralen Gabe etwas geringer. Vergleichsweise sinkt sie nach Applikation nicht im gleichen Umfang ab wie in der P-Serie. Ein auffallender Erregungsabbau ist erst im Schlußversuch der O-Serie zu verzeichnen.

"Kontaktfähigkeit/Extraversion" als weitere Stimmungskategorie wird nach parenteraler Gabe praktisch nicht verändert, die gute Bewertung wird in sämtlichen Versuchsdurchgängen reproduziert. Geringfügige Schwankungen sind vorwiegend durch ein verändertes Wärmeempfinden bedingt.
Demgegenüber stellt sich für die drei Betrachtungsweisen (Einzel-, Summen-, Notenbetrachtung) eine Verschiebung zum Negativen ca. 3 h nach oraler Gabe ein, die anschließend rasch rückläufig ist; "sicher, groß, extravertiert" sind die Eigenschaften, die dabei durch ihre verschlechterte Bewertung die Verschiebung in dieser Stimmungskategorie hervorrufen.

Die vierte Kategorie "Positive Stimmung" wird unmittelbar nach parenteraler Gabe verschlechtert, verursacht durch eine Tendenz zur Schwäche. Über eine lange Regenerationsphase wird die Stimmung jedoch zum Versuchsende als besser bezeichnet, als sie anfänglich in den Vorversuchen war.

Bei vergleichbaren Ausgangslagen in der O-Serie wie der P-Serie ist nach oraler Applikation für die Zeit 30 min bis 3 h ein gravierender Verlust an positiver Stimmung angegeben worden. Bis auf eine Ausnahme wechseln Eigenschaften der Rubrik in den Negativbereich und werden äußerst negativ bewertet. Eigenschaften, die hier aufgelistet sind, zählen zu den am stärksten veränderten im Polaritätsprofil. Der Notendurchschnitt zum Beispiel verschlechtert sich um fast 2 Noten, die Mediansummen der Eigenschaften verdoppeln sich beinahe. Überraschend ist die rasch erfolgende Restitution, die gegen Versuchsende mit einer spürbaren Verbesserung der Stimmung gegenüber der Ausgangsposition endet.

Die Angaben, die unter der Stimmungskategorie "Übereinstimmung mit der Umwelt" während parenteraler Belastung gemacht wurden, lassen keine ausgeprägte Profiltendenz erkennen. Es ist nur eine geringe Positivierung vorhanden.

Dagegen sind erhebliche Minderungen der Übereinstimmung in der O-Serie ca. 30 min bis 3 h nach oraler Applikation sichtbar, die zu einer Verschlechterung des Notendurchschnitts um fast 2 Noten führt. Bedingt ist dies durch verschlechterte Bewertung der Eigenschaften "nahe, voll, groß, stark", was als Tendenz der Schwäche und Entrücktheit erscheint. In den nach 9 und 24 h folgenden Tests ist jedoch ein schnelles und vollständiges Abklingen der Beeinträchtigung zu verzeichnen.

Eine Beeinflussung der "zielgerichteten Aktivität" ist nach parenteraler Belastung nicht sichbar. Bis zum Versuchsende ergibt sich eine leichte Positivierung. Gegensätzlich hierzu führt eine orale Belastung zu feststellbarer Negativierung der zielgerichteten Aktivität bis ca. 3 h nach Applikation. Besonders ersichtlich wird dies durch den Abfall der Eigenschaften "aktiv" um 4 Noten auf fast schlechteste Wertung. Die Durchschnittsnote, die für diese Kategorie errechnet wird, sinkt um fast 2 Noten. Anschließend kommt es zu einer raschen Rückverlagerung der Aktivität in den Positivbereich, wobei noch eine geringfügige Verbesserung gegenüber der Ausgangssituation zu erkennen ist.

Für die zusätzlichen Eigenschaften, die keine besondere Stimmungskategorie bilden, lassen sich nach parenteraler Gabe keine erheblichen Veränderungen feststellen.
Nach oraler Gabe nimmt im Rahmen der allgemeinen Passivierung die Risikobereitschaft ab. Ein vermindertes Bewußtsein wird durch die Eigenschaften "geordnet, unberauscht" gekennzeichnet. Somit kommt es zu einer leichten Verschiebung der Notensummen und -durchschnitte zum Negativen, die ca. 3 h nach Applikation auftritt.

In der Zusammenfassung der Ergebnisse des Polaritätsprofils fällt auf, daß es bei beiden Serien nur in der Stimmungskategorie "Affektive Erregung" zu einer Verbesserung kommt. Beide Serien führen zu einer Verschlechterung in den Kategorien "Zielgerichtete Aktivität" und "Aktionsbereitschaft". Vergleichsweise ist die Verschlechterung in der O-Serie stärker und tritt auch in jenen Kategorien auf, die in der P-Serie nahezu unbeeinflußt bleiben, z.B. "Kontaktfähigkeit/Extraversion" und "Übereinstimmung mit der Umwelt". Beiden gemeinsam ist auch, daß im Schlußversuch, 24 h nach Gabe, generell Noten erreicht wurden, die über denen der Anfangsversuche (Leertests) lagen. Unterschiedlich sind die Zeitpunkte, in denen die größten Beeinflussungen angegeben wurden. Während dies nach parenteraler Belastung in Test 2, also 30 min nach Gabe, geschieht und sich im weiteren Versuchsverlauf wieder verringert, treten die stärksten Beeinflussungen in Test 3 der O-Serie auf, nachdem sie sich in Test 2 bereits spürbar angekündigt hatten. Allerdings sind sie nach 9 h (Test 4) bereits wieder derart abgebaut, daß ausnahmslos jede Kategorie besser als die Ausgangsposition im Leertest bewertet wird.

Quantitative Betrachtungen der Polaritätsprofile:
Tab. 43 - die Notendurchschnitte, die nach Division der Summen der Medianwerte einer Stimmungskategorie durch die Anzahl der sie bildenden Eigenschaften erhalten werden, geben eine Verschlechterung der Noten 30 min nach parenteraler Gabe an, die anschließend wieder ausgeglichen wird. 30 min nach oraler Gabe beginnt eine Notenverschlechterung, die 3 h nach Gabe eine vergleichsweise starke Negativierung der Stimmungskategorien verursacht. Ausgenommen ist dabei die Stimmungskategorie II, die als einzige eine Positivierung erfährt. Einheitlich werden die Kategorien nach 24 h leicht positiver als anfänglich gezeichnet.

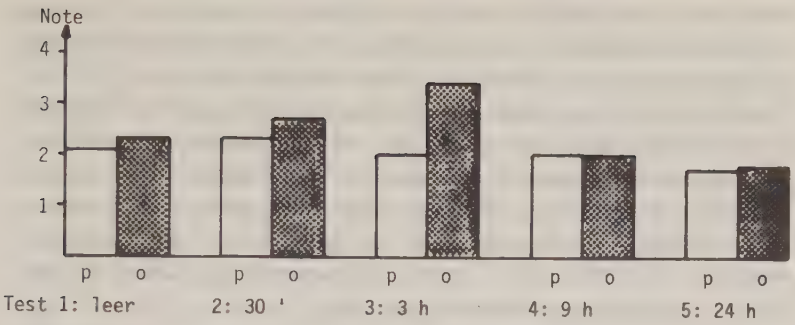


Abb. 24: Durchschnittsnoten der Polaritätsprofile vor und nach parenteraler (p) bzw. oraler (o) Gabe von 50 mg Dikalium-Chlorazepat. (Summen der Medianwerte (N = 6)/32 (Eigenschaften)

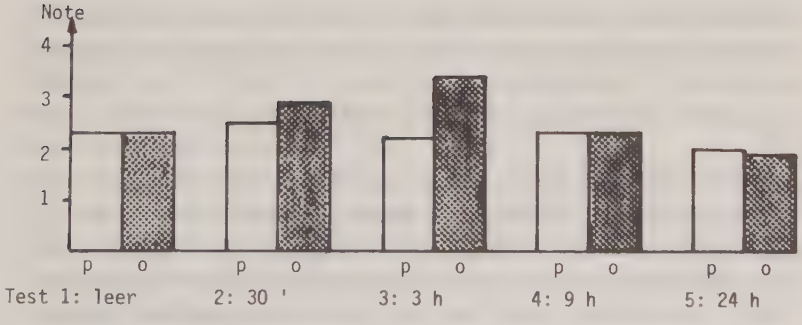


Abb. 25: Durchschnittsnoten des Polaritätsprofils vor und nach parenteraler (p) bzw. oraler (o) Gabe von 50 mg Dikalium-Chlorazepat. Medianwerte aus N = 6 Notendurchschnitten.

Wert- und verlaufsmäßig Gleichartiges ergibt sich auch, wenn die Summen, die aus den Medianwerten der Polaritätsprofile entstehen, durch 32 (Anzahl der Eigenschaften) dividiert wird - Tab. 44 - Abb. 24.
Tab. 45 - aus den Benotungen der 32 Eigenschaften werden die Summen gebildet und eine Durchschnittsnote nach Division durch 32 für jede Vpn gebildet, um den individuellen Verlauf der Polaritätsprofile darstellen zu können. Aus der Gruppe (N=6) werden die Medianwerte der Durchschnittsnoten ermittelt, die ebenfalls wert- und verlaufsmäßig Verschlechterungen der Polaritätsprofile 30 min nach parenteraler sowie 30 min und 3 h nach oraler Gabe verzeichnen (Abb. 25).

3.4.2. Depressionsfragebogen

Abb. 26 - in einer qualitativen Betrachtung des Befindens wird aus den veränderten Kurvenverläufen der ermittelten Medianwerte der 28 Eigenschaften im Depressionsfragebogen ersichtlich, daß in der P-Serie von einem nahezu positiven Befinden vor Gabe des Präparates ausgegangen werden kann. 30 min nach Gabe werden sieben Eigenschaften, wenn auch nur geringfügig, in negativer Richtung verändert. Diese beschreiben negative Beeinflussung der Aktivität, geistigen Mobilität, Handlungsbereitschaft sowie des Kräftezustandes. Die Form der Beeinträchtigungen setzt sich in reduziertem Ausmaß für etwa 9 h fort. 24 h nach parenteraler Applikation wird eine positive Beschreibung des Befindens wiederholt.
Bei durchschnittlich leicht schlechterem Befinden vor oraler Gabe wurde bereits 30 min nach oraler Gabe anzahl- und wertmäßig eine stärkere Dämpfung des Befindens angegeben, deren Maximum 3 h nach Gabe erreicht wird. Dabei werden 15 der 28 Eigenschaften in negativer Richtung verändert, neun wechseln zu den negativen Eigenschaftsbegriffen über. Den Kurvenverläufen des durchschnittlichen Depressionsfragebogens sind für diesen Zeitpunkt starke Passivität, Antriebslosigkeit sowie Schwächezustände zu entnehmen, wodurch allgemein die geistige und körperliche Aktionsbereitschaft herabgesetzt wird. 9 h nach Gabe sind diese beschriebenen Wirkungen bereits verschwunden. Auffällig ist ebenfalls eine totale Positivierung des Befindens 24 h nach oraler Gabe.
Im Vergleich beider Serien ergibt sich, daß das Befinden der Vpn nach

Gabe von Dikalium-Chlorazepat in "negativer" Richtung beeinflußt wird. Dabei zeigt sich nach parenteraler Gabe eine geringfügige Beeinträchtigung mit einem Maximum 30 min nach Gabe. Es erfolgt eine Dämpfung und Ermüdung, die etwa 9 h andauert. Bei oraler Belastung tritt eine stärkere Beeinflussung auf, wie sie auch von den Vpn in den begleitenden Beobachtungen beschrieben wird. Passivität und Aktivitätsverlust liegen verstärkt 3 h nach Gabe vor. Auch die quantitative Betrachtung des Depressionsfragebogens bestätigt die Beeinträchtigung des Befindens nach Gabe von Dikalium-Chlorazepat.

Tab. 46 - die Notensummen zeigen, daß sich die Mehrheit der Vpn im Leertest wohlfühlt. Nach parenteraler Gabe verschlechtert sich das Befinden von 3 Vpn, verbessert sich bei 1 Vpn, 2 Vpn fühlen sich unverändert wohl. Nach 9 h fühlt sich die Mehrheit wieder wohler. Zum Versuchsende fühlen sich alle Vpn sehr wohl.

Gleiches ergibt sich auch aus den Summen, die aus den Medianwerten (N=6) jedes Tests gebildet werden.

In der O-Serie beschreiben 2 der 6 Vpn ihr Befinden als deutlich negativ. 3 h nach Gabe beschreiben die Vpn, mit einer Ausnahme, ihr Befinden als schlecht bzw. weiterhin schlecht. Die hohe Notensumme verdeutlicht die Verschiebung in dem Negativbereich, die nach 9 h nicht mehr feststellbar ist. Im Schlußtest der O-Serie fällt das ausgeprägte Wohlbefinden aller Vpn auf.

Gleiches ergibt sich aus den Summen, die aus den Medianwerten (N=6) jedes Tests gebildet werden.

Quantitativ betrachtet ergibt sich für die parenterale Gabe eine kaum spürbare Verschlechterung des Befindens gegenüber einer ausgeprägten nach oraler, die 3 h nach Gabe besonders auffällig ist. Bei beiden Verabreichungsformen wirkt die Applikation einen Tag später stark positivierend auf das Befinden.

Die individuellen Verläufe der Depressionsfragebogen sind in Abb. 26, 1-6 dargestellt. Auf eine Einzelbeschreibung wird verzichtet. Interessant ist jedoch, wie unterschiedlich stark die Veränderungen im Befinden beschrieben werden. Als Maßstab hierfür wird die Konstanz bzw. Veränderung der 28 Eigenschaften innerhalb der Versuchsserien gewählt. So werden stabile und variable Eigenschaften unterschieden. Letztere sind diejenigen, die innerhalb einer Serie ein- oder mehrmalig gegensätzlich be-

schrieben werden. Tab. 47 - summarisch ergibt sich dabei eine geringere Konstanz des Befindens nach oraler Gabe von Dikalium-Chlorazepat. Mehrheitlich werden die Änderungen des Befindens in der O-Serie als stärker bezeichnet.

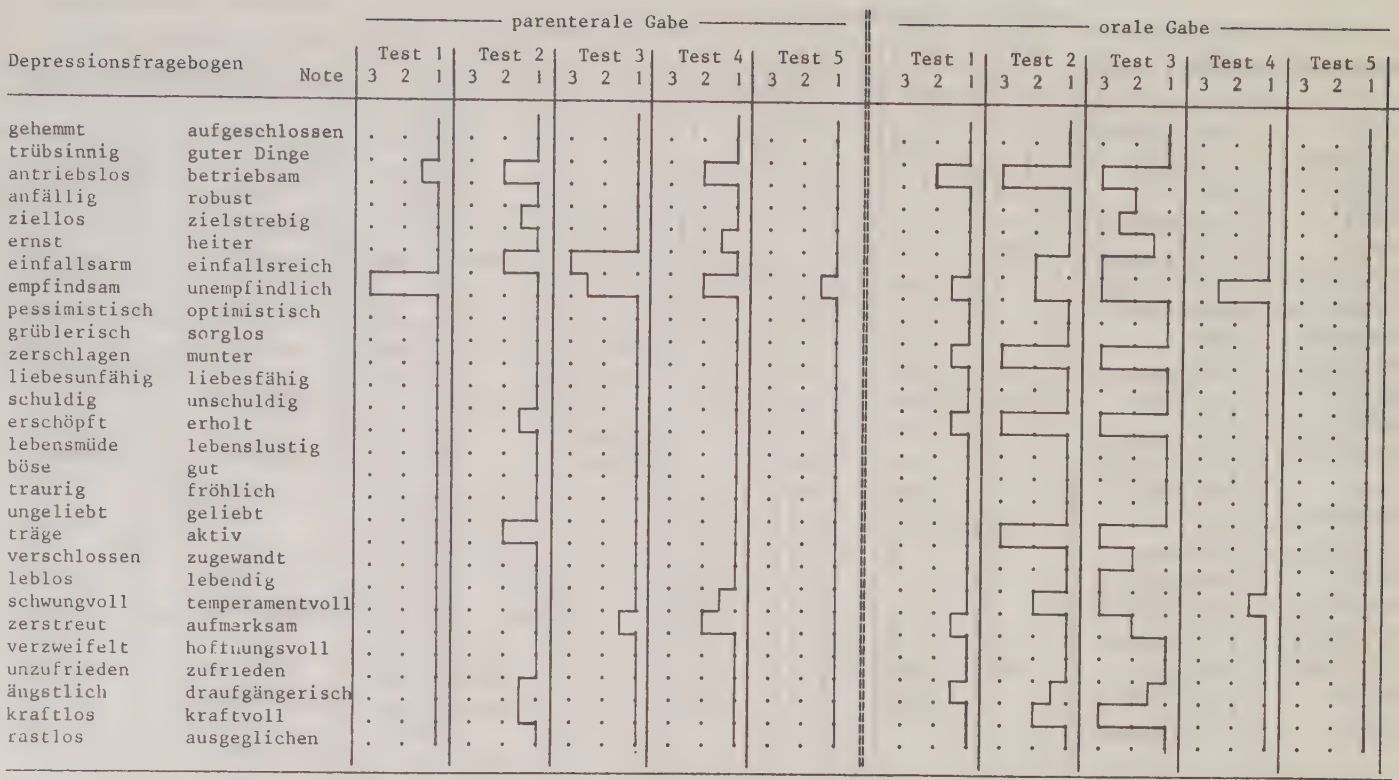


Abb. 26: Verlauf des Depressionsfragebogens vor und nach parenteraler bzw. oraler Gabe von 50 mg Dikalium-Chlorazepat. Medianwerte (N = 6).

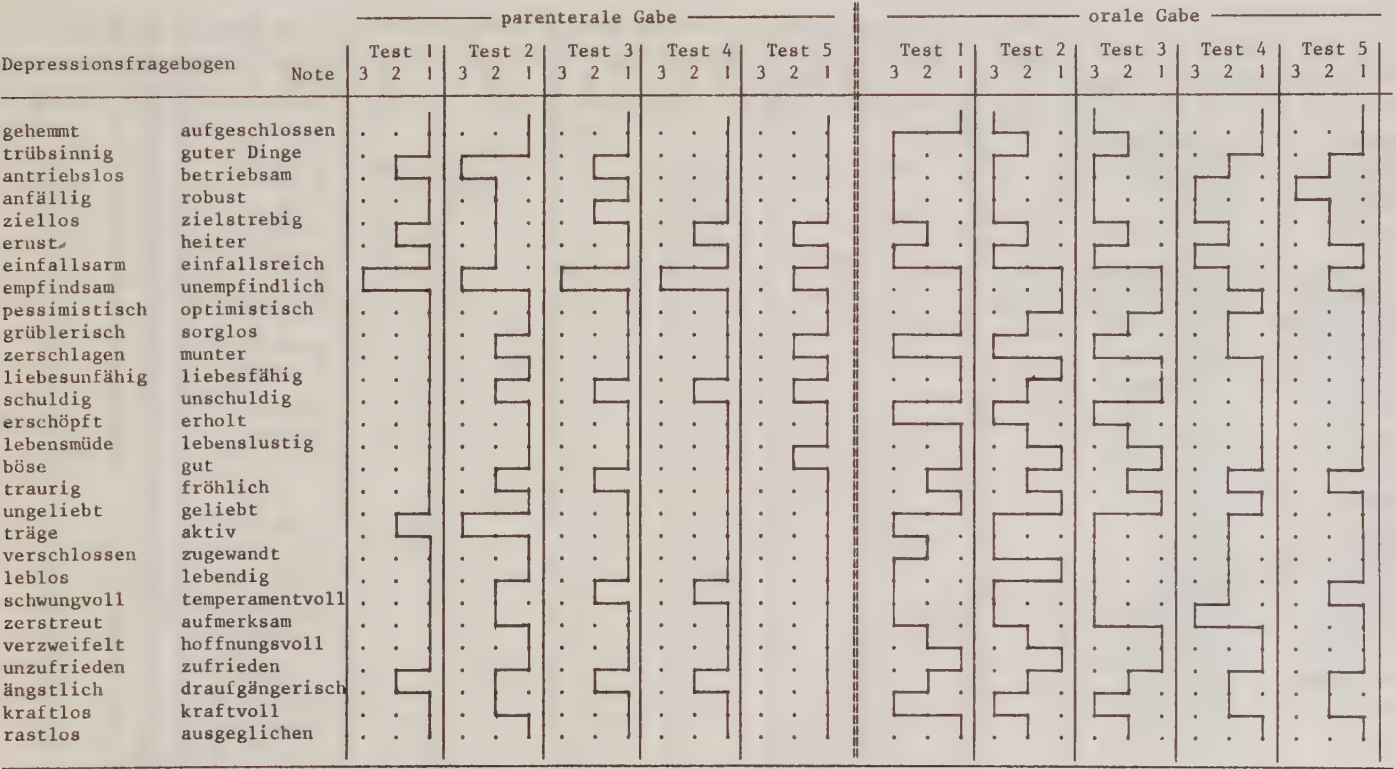


Abb. 26: Einzelwerte der Vp 1.

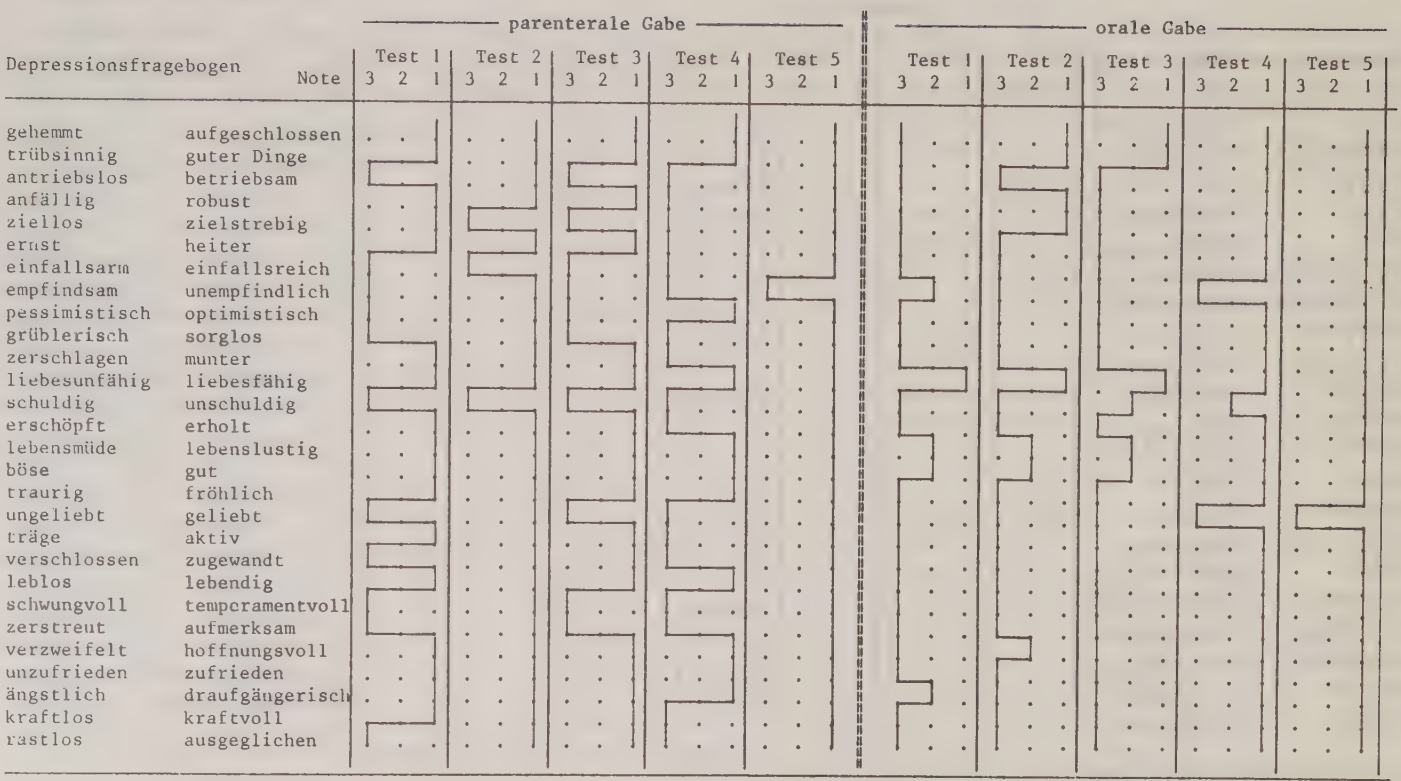


Abb. 26: Einzelwerte der Vp 2.

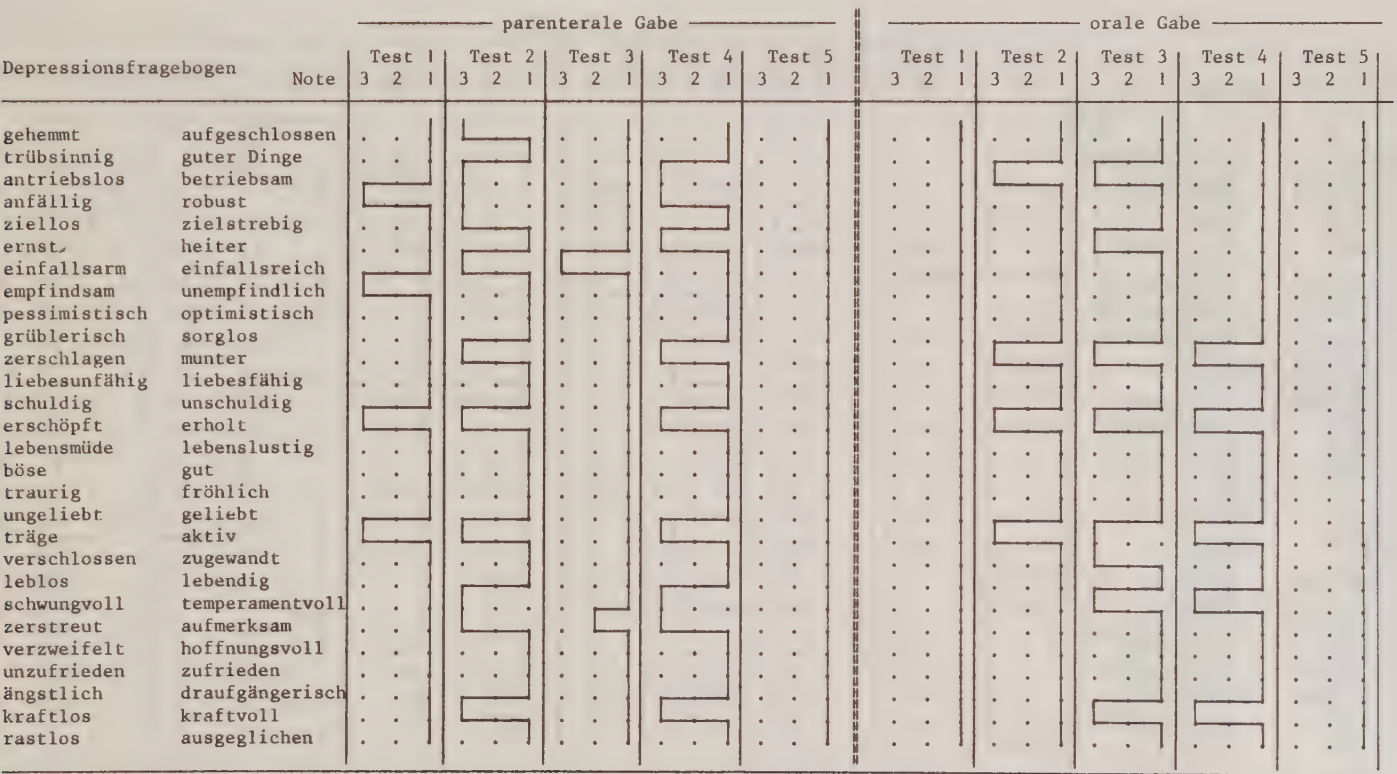


Abb. 26: Einzelwerte der Vp 3.

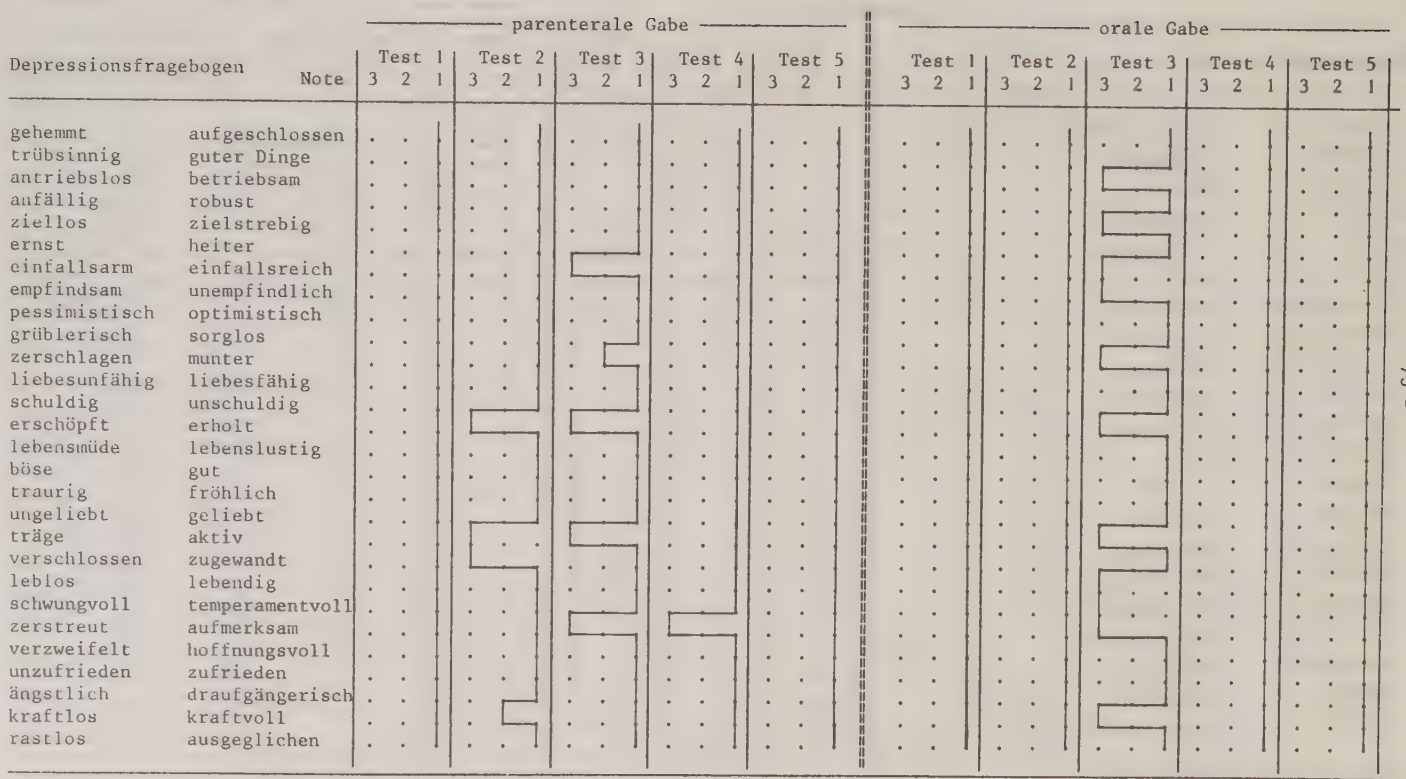


Abb. 26: Einzelwerte der Vp 4.

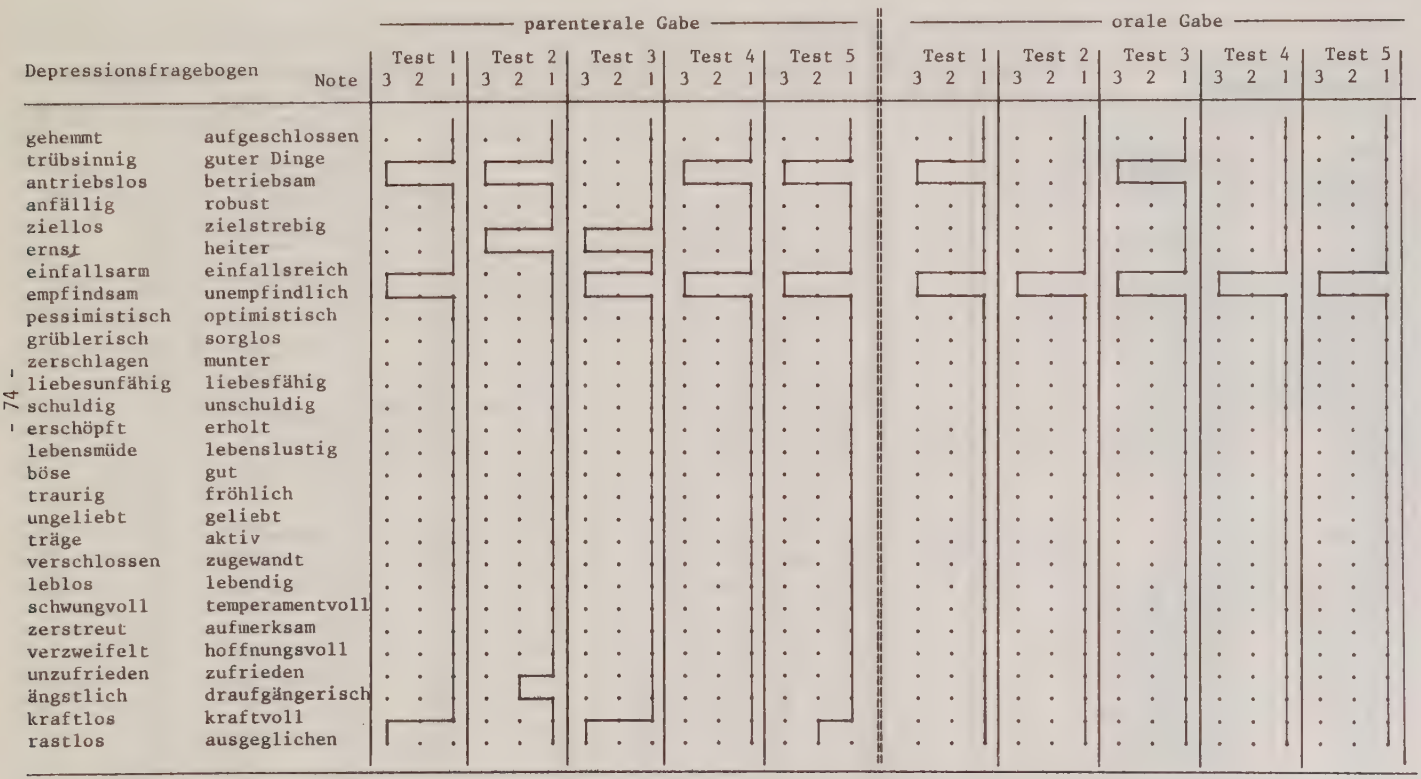


Abb. 26: Einzelwerte der Vp 5.

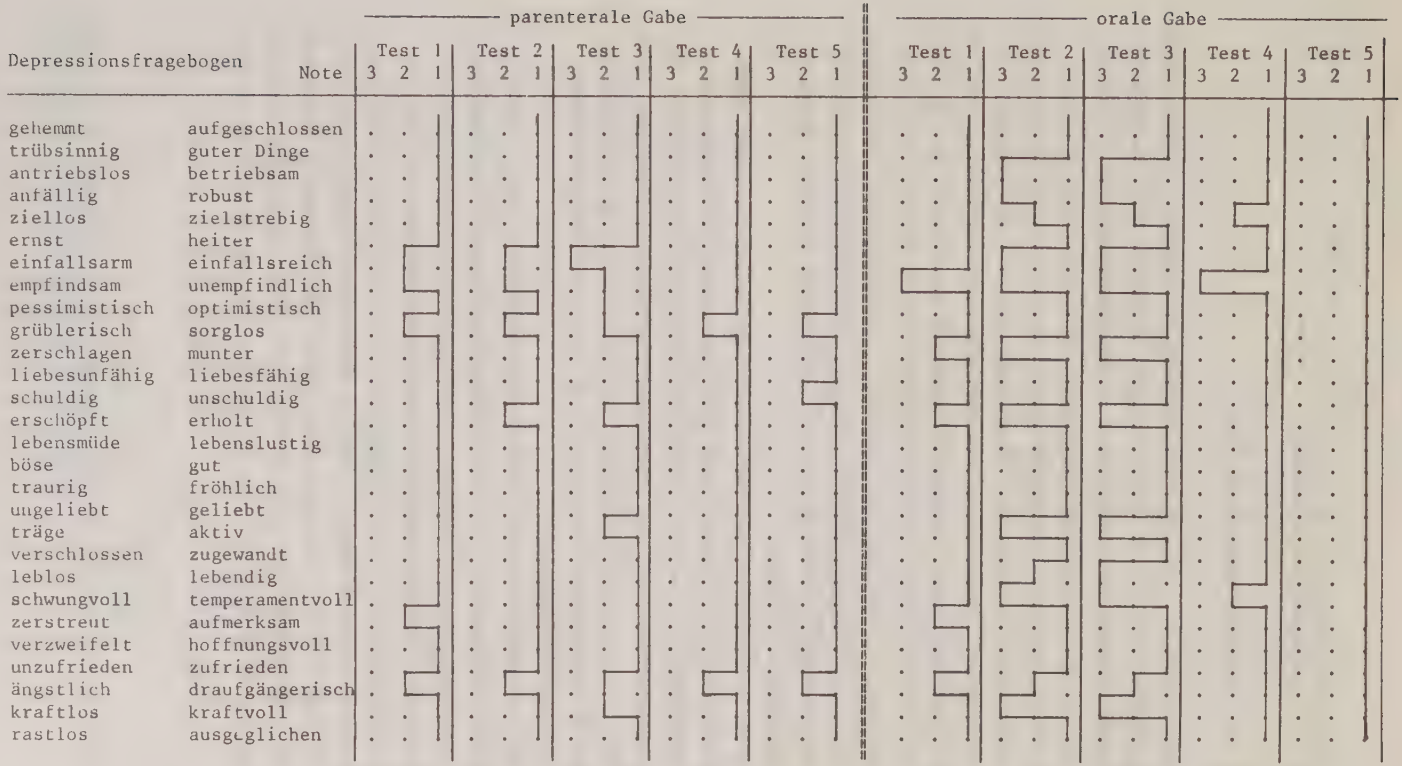


Abb. 26: Einzelwerte der Vp 6.

3.5. Psychovegetative Messungen

3.5.1. Herzfrequenzmessungen (P)

Tab. 49, Abb. 27 - die durchschnittliche Herzfrequenz, die aus Einzelmessungen an N = 6 Vpn ermittelt wird, beträgt in Ruhe etwa 60 bis 65/min. Während Belastungen durch Leistungsmessungen steigt sie je nach Art des Prüfprogrammes auf durchschnittlich 80 bis 90/min an. Bei Messungen nach Programmende werden etwa 75 Schläge/min registriert. Innerhalb der P-Serie tritt 30 min nach Gabe eine verringerte Herzfrequenz auf, die besonders während Belastungen deutlich um etwa 10/min niedriger liegt, während die Ruhewerte gleichzeitig nur um 5/min abfallen. Ein annähernd identischer Verlauf der Herzfrequenz liegt auch noch 3 h nach Gabe vor, während 9 h nach Gabe eine Rückentwicklung in die Ausgangssituation erkennbar wird. Nach 24 h finden sich bei den Meßzeitpunkten Medianwerte, die beinahe denen der Nüchternmessungen entsprechen.
In der O-Serie zeigt sich 30 min nach Applikation eher eine leichte Zunahme der Herzfrequenz, wenn Belastungen durch Leistungsmessungen stattfinden. 3 h nach Gabe wird jedoch die Herzfrequenz während Leistungsprüfungen um 5 bis 10/min herabgesetzt und überschreitet kaum 80/min. Die Ruhemessungen dieses Zeitraumes zeigen Werte zwischen 60 und 70 Schläge/min. Allerdings ist 9 h nach Gabe die Herzfrequenz nicht mehr herabgesetzt.
Aus den Meßwerten dieser kleinen Probandengruppe ergeben sich Medianwerte, die Tendenzen einer beeinflußten Herzfrequenz nach Gabe von Dikalium-Chlorazepat erkennen lassen. So wird ermittelt, daß nach Applikation die Herzfrequenz im Zustand der Belastung um 5 bis 10/min herabgesetzt ist, in Ruhephasen sind es etwa 5/min. Zeitlicher Eintritt dieser Minderung liegt bei parenteraler Verabreichung nach 30 ' und 3 h vor. Bei oraler Gabe werden lediglich nach 3 h Werte vergleichbaren Ausmasses registriert. Dabei liegen vorwiegend Belastungs- und Ruhewerte deutlich unter der Herzfrequenz der Nüchternmessungen.

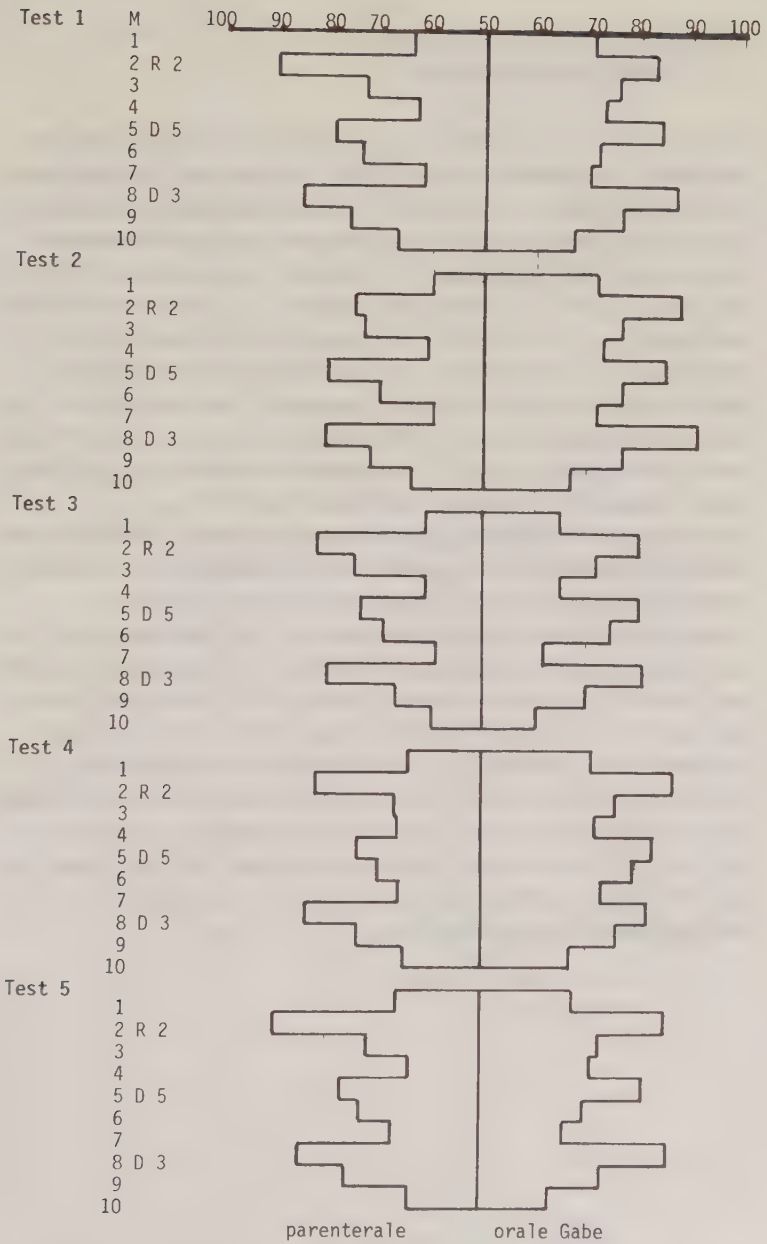
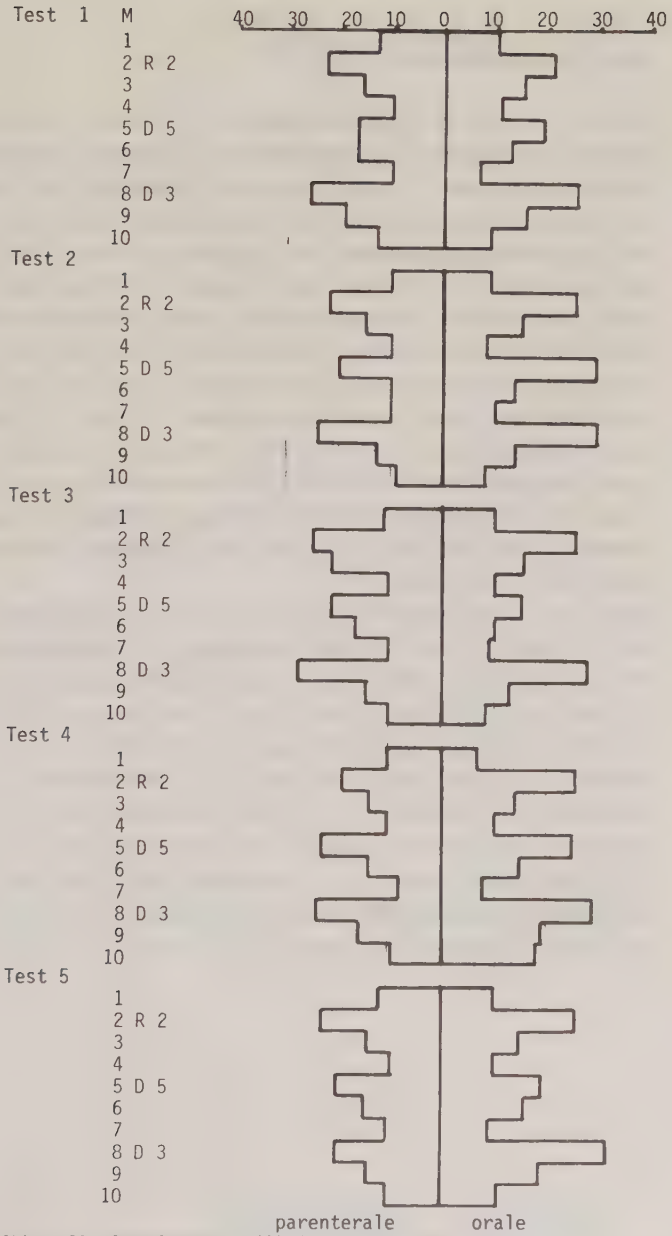


Abb. 27: Herzfrequenz (P) in Pulse/min vor und nach parenteraler bzw. oraler Gabe von 50 mg Dikalium-Chlorazepat.
Medianwerte (N = 6).

3.5.2. Atemfrequenzmessungen (A)

Tab. 50, Abb. 28 - aus den Einzelmessungen von N = 6 Vpn werden die Medianwerte der Atemfrequenz ermittelt. Vor Gabe von Dikalium-Chlorazepat werden dabei als Ruhewerte 10 bis 15 Atemzüge/min festgestellt. Die Messungen während der Leistungsprogramme zeigen eine vermehrte Atemtätigkeit. Grundsätzlich läßt sich dabei sagen, daß sie während der individuellen Höchstleistungsmessung mit R 2 sowie Koordinationsprüfung mit dem schnellen D 3 schon wegen der gesteigerten Motorik heftiger ist als während des recht gleichförmigen Programms D 5. Gemessen werden Atemfrequenzen von vorwiegend knapp über 20/min, erhebliche individuelle Frequenzdifferenzen müssen dabei vernachlässigt werden. Aus den Messungen, die unmittelbar nach Belastung erfolgen, werden Frequenzen zwischen 15 und 20/min registriert.
Im Verlauf der P-Serie sinkt die Atemfrequenz während Ruhe, Belastung und nach Belastung um durchschnittlich 3/min gegenüber den Nüchternwerten ab, bis sie nach 9 h wieder nahezu normalisiert ist.
In der O-Serie nehmen die Belastungswerte 30 min nach Gabe etwa 5/min zu, während die der übrigen Meßzeitpunkte leicht herabgesetzt erscheinen. 3 h nach Applikation sind die Meßwerte der Atemfrequenz, außer während R 2 und D 3, in einem Bereich von 8 bis 16/min angesiedelt.
Ein Herabsetzen der Atemfrequenz nach Gabe von Dikalium-Chlorazepat ist nur tendenziell und aufgrund einzelner Verdachtsmomente angenommen. Sofern überhaupt vorhanden, liegt es bei parenteraler Gabe nach 30 min bis 3 h, bei oraler wahrscheinlich und etwas deutlicher nach 3 h vor. Für diesen Zeitraum erscheinen Ruhe- und Belastungswerte in der Medianwertbetrachtung herabgesetzt.



Abbt. 28: Atemfrequenz (A) in Atemzüge/min vor und nach parenteraler bzw. oraler Gabe von 50 mg Dikalium-Chlorazepat. Medianwerte (N = 6).

3.5.3. Blutdruckmessungen (BS und BD)

Tab. 51, 52, Abb. 29 - aus den Meßwerten, die von N = 6 Vpn gewonnen werden, treten mehrfach als Medianwerte der Ruhemessungen ein systolischer Blutdruck von 115 sowie ein diastolischer von 70 mm Hg auf. Während der Leistungsprüfungen der Nüchterntests beider Serien steigt bei fast sämtlichen Programmen der systolische Blutdruck auf beinahe bzw. knapp über 130. Auch der diastolische wird auf und über 80 mm Hg erhöht. Zum Ende der Leistungsmessungen beträgt der durchschnittliche systolische bzw. diastolische Blutdruck überwiegend 120 bzw. 75 mm Hg. Im Verlauf der P-Serie wird nach parenteraler Gabe von Dikalium-Chlorazepat der diastolische Blutdruck kaum verändert. Allenfalls ist aus dem graphischen Verlauf eine Nivellierung des diastolischen Blutdrucks auf etwa 70 mm Hg im Test 3, 3 h nach Gabe, erkennbar. Ein Absinken des systolischen Blutdrucks ist aus den Durchschnittswerten tendenziell für die Zeit 30 min nach Gabe zu ersehen, und er beträgt meist 5 bis 10 mm weniger.
Deutlicher fallen Unterschiede in der O-Serie nach Gabe gegenüber vorher auf. Werden in den Leermessungen während Leistungsprogrammen 130 bzw. 80 registriert, übersteigt der systolische Blutdruck 30 min und 3 h nach oraler Gabe die 120 mm Hg-Marke praktisch nicht mehr. Die Ruhewerte dieser Zeiträume sinken auf rund 100 mg Hg bzw. 65 für systolischen bzw. diastolischen Blutdruck ab. 9 h nach oraler Applikation entsprechen die Meßwerte in etwa denen des Leerversuchs.
Während der diastolische Blutdruck nur nach oraler Gabe von Dikalium-Chlorazepat meßbar gesenkt wird, bleibt der systolische nach parenteraler nahezu unbeeeinflußt. Er wird ebenfalls nach oraler Gabe meßbar und gegenüber parenteraler etwas stärker erniedrigt.

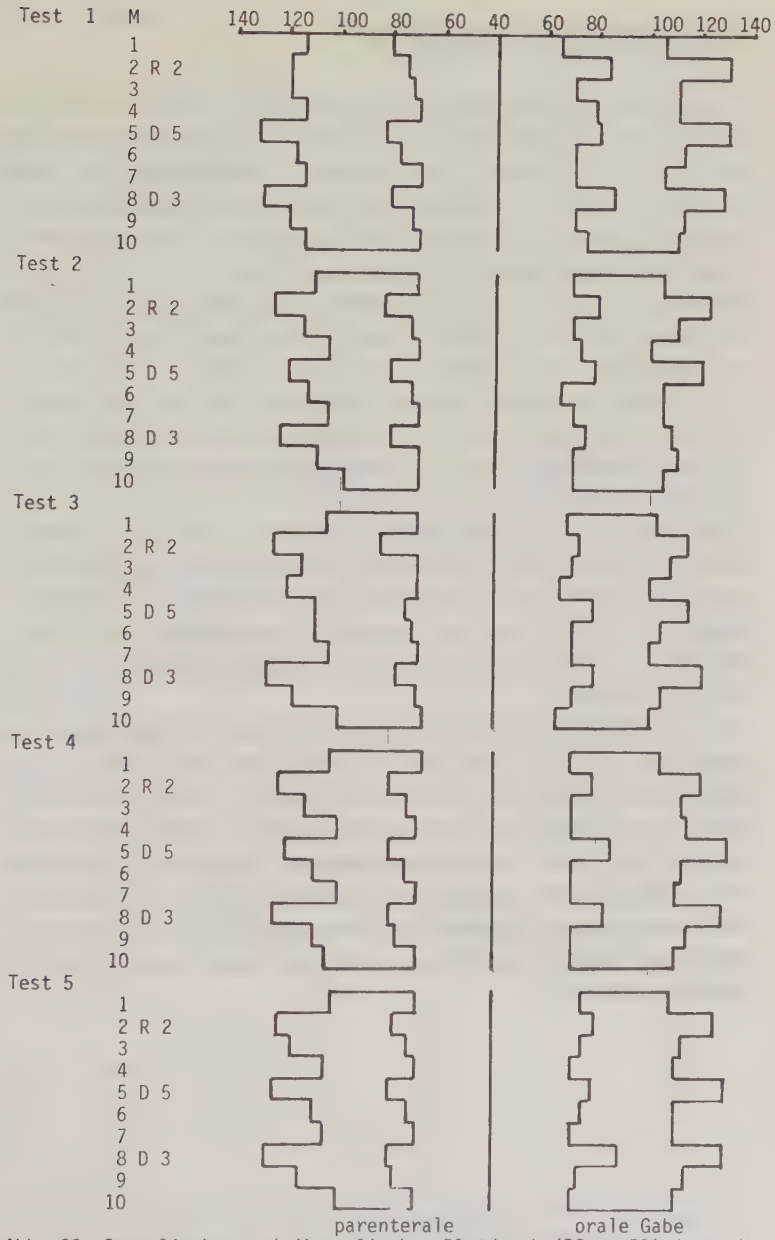


Abb. 29: Systolischer und diastolischer Blutdruck (BS u. BD) in mm Hg vor und nach parenteraler bzw. oraler Gabe von 50 mg Dikalium-Chlorazepat.
Medianwerte (N = 6).

3.5.4. Hautwiderstandsmessungen (H)

Tab. 53, Abb. 30 - die gemessenen Einzelwerte schwanken innerhalb des Kollektivs N = 6 dermaßen stark, daß daraus Medianwerte eher konstruiert als ermittelt werden. Schon in den Nüchternmessungen sind Unterschiede vorhanden. Die Ruhemessungen ergeben einen Medianwert um 200 bis 250 k . Während Belastungen durch Leistungsprüfungen sinkt der Hautwiderstand um etwa 50 k im Durchschnitt ab.
Innerhalb der P-Serie sinkt der Hautwiderstand 30 min nach parenteraler Gabe auf einen Wertebereich um 100 kΩ ab, wobei Unterschiede in der Belastungs- und Ruhephasen beinahe verschwinden. Für die Zeit 3 bis 9 h nach parenteraler Applikation ergeben sich ähnliche, fast schwankungsfreie Verläufe, in denen sich der Hautwiderstand zwischen 100 und 150 kΩ bewegt. Ein dem Leerversuch gleichender Verlauf des Hautwiderstandes ergibt sich nach 24 h.
In der O-Serie ist ein grundsätzlich ähnliches Verhalten des Hautwiderstandes registrierbar. Jedoch erfolgt ein Absinken mit gleichzeitiger Nivellierung von Unterschieden zwischen Ruhe- und Belastungsmessungen erst nach etwa 3 h, nachdem die Tendenz schon nach 30 min vermutbar ist. Allerdings erscheint die graphische Darstellung nicht allzu gleichförmig.
Aus Einzelergebnissen ist ein Absinken des Hautwiderstandes nach parenteraler bzw. oraler Gabe von Dikalium-Chlorazepat grundsätzlich mehr als wahrscheinlich. Über den wertmäßigen Umfang der Beeinflussung können praktisch nur Vermutungen angestellt werden, da hierbei entgegen den anderen vegetativen Parametern Streuungen um die Medianwerte oftmals größer sind als diese selbst. Deshalb wird betont darauf hingewiesen, daß besonders für diese physiologische Größe ein Probandenkollektiv von N = 6 keinesfalls zur ausreichenden Charakterisierung dient.

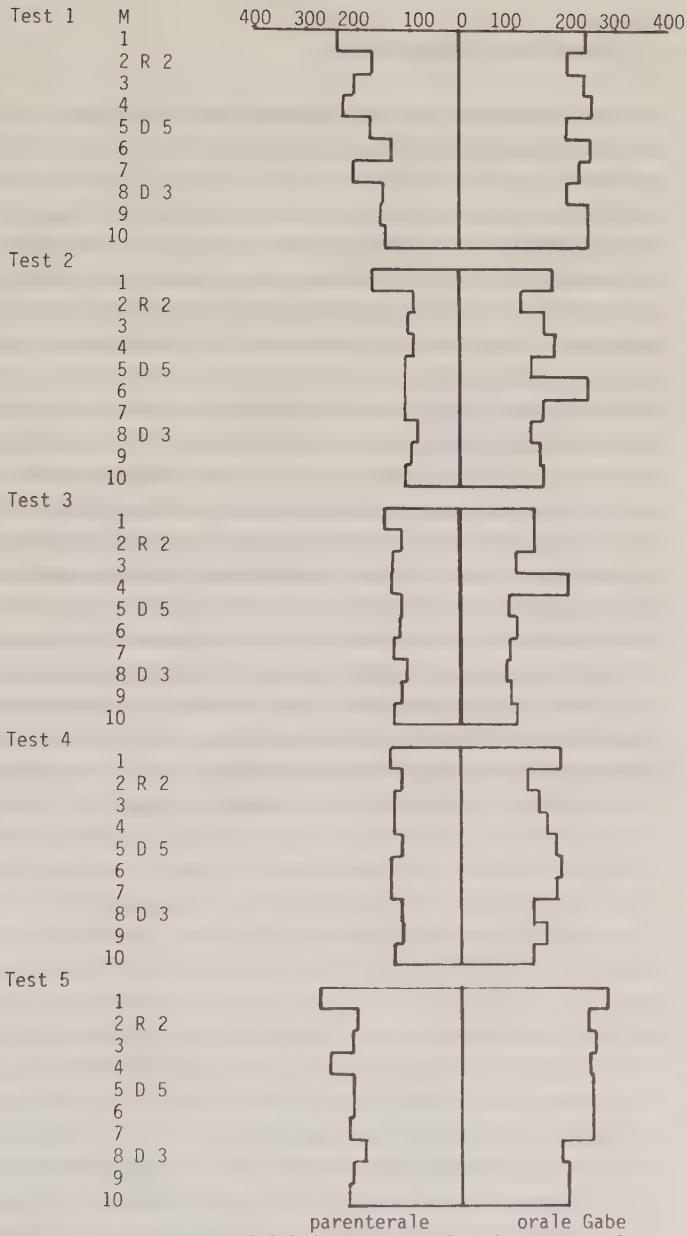


Abb. 30: Hautwiderstand (H) in kΩ vor und nach parenteraler bzw. oraler Gabe von 50 mg Dikalium-Chlorazepat. Medianwerte (N = 6).

3.6. Begleitende Beobachtungen

Die begleitenden Notizen über Verhalten und Äußerungen der Vpn während der Versuchsserien bestätigen und ergänzen die gemessenen Prüfungsergebnisse.
Auffällig ist eine nahezu identische und wortgleiche Beschreibung der Befindlichkeit und Symptomatik. Tab. 48 - ist eine Zusammenstellung der wesentlichen Symptome in einer Gegenüberstellung beider Versuchsserien, in der die angegebenen Symptome in ihrer Häufigkeit den Vpn zugeordnet sind. In der O-Serie werden die Symptome dabei von einer größeren Anzahl der Vpn beschrieben.
Alle Probanden geben an, am Abend des ersten Versuchstages jeder Serie früher als üblich zu Bett gegangen zu sein und tief geschlafen zu haben. Dies ist insofern erstaunlich, da die Mehrheit der Vpn schon zwischen den Versuchspausen ausgiebig ruhte bzw. sogar fest schlief. Einige geben an, morgens nur mühsam wach geworden zu sein, eine Vp verschlief sogar. Übelkeit, Kopfschmerzen oder ähnliche Nebenwirkungen werden verneint. Einheitlich zeigen alle Vpn 30 min nach Gabe von Dikalium-Chlorazepat Ermüdungserscheinungen unterschiedlichen Ausmaßes. Die Vpn verhalten sich in der ersten Hälfte der Versuchsdauer auffallend ruhig und passiv. Bevorzugte Tätigkeit während dieser Zeit ist das Ausruhen auf der aufgestellten Liege. Erwähnenswert ist die Bestätigung des Stimmungsbildes einer Vp durch die Äußerung, daß vorhandene Depressionen 9 h nach oraler Applikation wie weggewischt seien.

4. DISKUSSION

Ein wesentlicher Vorzug des Chlorazepates gegenüber dem häufiger verordneten Diazepam besteht darin, daß es eine geringere Nebenwirkungsrate besitzt (Wiersum 1972; Kasich 1973) sowie auch insbesondere in der geringeren schläfrigmachenden Wirkung auf den Patienten (Cooper und Mitarbeiter 1973, Dureman und Norrman 1975). Nach Skupin und Franzke (1975) bewirkte die regelmäßige Einnahme einer Einmal-Dosis von 20 mg Chlorazepat am Abend eine zuverlässig nach 15 bis 20 min einsetzende Schlafinduktion, am folgenden Tag eine anhaltende anxiolytische Wirkung ohne Sedierung. Im Rahmen eines am hiesigen Institut für Gerichtliche Medizin durchgeführten Untersuchungsprogrammes an 14 männlichen Probanden konnte im Akuteversuch bei einer Dosierung von 20 mg Dikalium-Chlorazepat eine gewisse motorische Trägheit mit Verlängerung der Reaktionszeiten und einer Einschränkung von Vigilanz und Konzentration nachgewiesen werden (Staak und Mitarbeiter 1979). In subjektiver Hinsicht wurden eine kurzfristige Sedierung in der Anflutungsphase, eine Abnahme von Antrieb, Risikobereitschaft und Kontaktfähigkeit festgestellt (Staak und Mitarbeiter 1980). Auffällig war, daß nach der abendlichen Einnahme des Präparates bereits am Morgen das objektive Leistungsvermögen vollständig wieder hergestellt war, was ebenso für die untersuchten Merkmale der subjektiven Befindlichkeit im wesentlichen galt. Es fand sich hier allerdings noch eine anhaltende affektive Dämpfung im Sinne einer gewissen anxiolytischen Wirkung.
In der vorliegenden Untersuchung wurden sieben männliche Probanden mit einer Einmaldosis von 50 mg Dikalium-Chlorazepat parenteral und oral belastet. Bei beiden Applikationsformen wurden Störungen in der Wahrnehmung und Verarbeitung optischer und akustischer Reize beobachtet. Insbesondere fiel eine Verlangsamung der Reizbeantwortungen im allgemeinen in einem Zeitraum von 30 min bis zu 9 h nach der Dosierung auf. Während bei den parenteralen Belastungen die Verlangsamung der Reizbeantwortung am stärksten etwa 30 min auftrat und in den folgenden 9 h etwa konstant bis rückläufig verlief, war bei der oralerfolgten Applikation bereits 30 min nach der Dosierung eine teilweise erhebliche Leistungseinbuße festzustellen, deren Maximum aber deutlich vor 3 h nach Applikation lag. In quantitativer Hinsicht war die Verlängerung der Reaktionszeiten in der Serie mit oraler Belastung stärker ausgeprägt.

Nach den früheren Untersuchungen war zu erwarten, daß Dikalium-Chlorazepat Konzentrationsfähigkeit, Dauer- und Höchstleistungsvermögen in der Anflutungsphase beeinträchtigt. In der vorliegenden Untersuchung konnten in der parenteralen Belastungsserie zwar derartige Beobachtungen nicht statistisch gesichert werden, jedoch ist ein derartiger Einfluß als wahrscheinlich anzusehen.
Demgegenüber waren in der oralen Belastungsserie derartige typische Leistungsbeeinträchtigungen nachzuweisen. Sie traten in einem Zeitraum 30 min bis 9 h nach Gabe des Präparates auf, mit einem deutlichen Maximum vor Ablauf von 3 h. Sie waren darauf zurückzuführen, daß die Reizwahrnehmung, Reizverarbeitung und Reizbeantwortung verlangsamt war.
Die mit dem Determinationsgerät durchgeführten Untersuchungsprogramme ließen alle eine im wesentlichen gleichartige Tendenz erkennen.
Es ließen sich Einschränkungen des individuellen Höchstleistungsvermögen im Rahmen einer allgemeinen Verlangsamung aufzeigen, die in der oralen Belastungsserie stärker ausgeprägt waren als bei parenteraler Dosierung von Dikalium-Chlorazepat. Am stärksten traten die Leistungseinbußen im Programm D 3 auf, wobei ebenfalls die orale Belastungsserie die stärkeren Beeinträchtigungen aufwies.
Bei Untersuchung der subjektiven Befindlichkeit mit Hilfe des Polaritätsprofils wurde eine Verminderung affektiver Erregbarkeit, eine Einschränkung der zielgerichteten Aktivität und der Aktionsbereitschaft festgestellt. Diese Wirkungen traten in der parenteral durchgeführten Versuchsserie 30 min und in der oral durchgeführten Versuchsserie 3 h nach Applikation auf. Qualitativ und quantitativ waren diese Veränderungen in der oralen Applikationsserie stärker ausgeprägt. Auch bei Untersuchung mit Hilfe des Depressionsfragebogens wurde eine negative Beeinflussung der Aktivität, der geistigen Mobilität sowie der Handlungsbereitschaft und des subjektiven Kräftegefühls durch Dikalium-Chlorazepat hervorgerufen.
Das Maximum dieser Wirkungen im Sinne einer verhältnismäßig geringfügigen Dämpfung lag in der parenteralen Versuchsserie 30 min nach der Dosierung und hielt etwa gleichmäßig 9 h lang an. In der oralen Belastungsserie kam es zu einem Gefühl verstärkter Erschöpfung und Aktivitätsverlust etwa 3 h nach Verabreichung des Präparates, wobei diese Wirkungen auch stärker als nach parenteraler Injektion nachweisbar waren. Diese

beschriebene Symptomatik fand auch ihren Niederschlag in den begleitenden Beobachtungen. Von den Probanden wurden Konzentrationsverluste und Verlangsamungen der Reaktionen realisiert. Nebenerscheinungen, wie Übelkeit, Kopfschmerzen oder ähnliche Mißempfindungen, wurden verneint. Übereinstimmend wurde von den Probanden aus ihrer subjektiven Sicht die stärkere Wirkung des Präparates nach oraler Applikation beschrieben.
Die psychovegetativen Messungen ergaben eine angedeutete Verminderung der Herzfrequenz, die in der Zeit 30 min bis zu 3 h nach parenteraler Applikation bzw. 3 h nach oraler Applikation bemerkbar war. Atemfrequenz und Hautwiderstand ließen keine charakteristischen Veränderungen erkennen, zumal gerade bei Messung des Hautwiderstandes die Variationsbreite sehr groß war. Demgegenüber fand sich ein leichtes Absinken des systolischen Blutdruckes 30 min nach parenteraler Gabe und 30 min bis 3 h nach oraler Applikation.
Es ist also festzustellen, daß bei parenteraler und oraler Applikation von 50 mg Dikalium-Chlorazepat annähernd gleichartige Veränderungen der objektiven Leistungsmessungen, der subjektiven Befindlichkeit sowie der Erfassung der vegetativen Parameter vorliegen. Diese Veränderungen lassen sich im Sinne einer allgemeinen Dämpfung interpretieren, die bei parenteraler Gabe bereits nach 30 min zu beobachten ist, während sie bei oraler Applikation später, jedoch im verstärkten Maße in Erscheinung tritt. Wie aus den pharmakokinetischen Untersuchungen hervorgeht, ist bei parenteraler Applikation bereits frühzeitig ein relativ hoher Nordiazepam-Serumspiegel nachweisbar, der allerdings nach 15 min auf therapeutische Größenordnungen von etwa 500 ng/ml abnimmt. Gleichzeitg liegen zu diesem Zeitpunkt jedoch noch Serumkonzentrationen von Chlorazepat in der Größenordnung von teilweise über 1.000 ng/ml vor. Im Gegensatz dazu kommt es bei oraler Applikation zu einem allmählichen Anstieg der Nordiazepamkonzentrationen, die nach 30 min 120 ng/ml und nach 2 h mit 440 ng/ml ihr Maximum erreichen. Zu diesem Zeitpunkt ist bei parenteraler Applikation der Nordiazepamspiegel bereits wieder auf Werte um 300 ng/ml gesunken. Eine Klärung dieses Phänomens muß weiteren chemisch-analytischen Untersuchungen vorbehalten bleiben.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Im Rahmen eines fortlaufenden Versuchsprogrammes zur Untersuchung verkehrsmedizinisch relevanter Leistungsänderungen wurden an sieben männlichen Probanden unter standardisierten Bedingungen pharmakokinetische Messungen und pharmakopsychologische Untersuchungen bei parenteraler und oraler Applikation von 50 mg Dikalium-Chlorazepat im Retest-Verfahren durchgeführt. Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung der Einflüsse von Dikalium-Chlorazepat auf Leistungsfähigkeit, subjektive Befindlichkeit und vegetative Parameter nach parenteraler und vergleichsweise oraler Applikationsform.

Als Ergebnisse der Studie ließ sich zusammenfassen, daß nach parenteraler wie auch oraler Gabe von 50 mg Dikalium-Chlorazepat Beeinflussungen der Leistungsfähigkeit, der subjektiven Befindlichkeit und vegetativen Parameter festgestellt wurden, die im allgemeinen bereits nach 30 min und 9 h noch meßbar waren. Vorwiegend traten die stärksten Beeinflussungen 30 min nach parenteraler und 3 h nach oraler Verabreichung auf. Generell war das Ausmaß der Beeinflussungen nach oraler Applikation ausgeprägter und wurde auch als solches von den Probanden realisiert. Die Form der Veränderungen bestand in einer allgemeinen Dämpfung, Passivierung und Verlangsamung. Im einzelnen kam es unter Dikalium-Chlorazepat zu Verzögerungen in der Beantwortung optischer und akustischer Reize. Die Konzentrationsfähigkeit sowie die Dauer- und Höchstleistungsfähigkeit waren im Sinne einer Verlangsamung reduziert. Bei der Beantwortung komplexer Reizsituationen wurden Aufmerksamkeit, sensomotorische Koordinationsfähigkeit sowie Reaktionsverhalten insofern beeinträchtigt, als insbesondere rasch folgende Reize zwar langsamer, jedoch nur unwesentlich fehlerhafter verarbeitet wurden. Affektive Erregungen durch Dikalium-Chlorazepat, wie auch zielgerichtete Aktivitäten und Aktionsbereitschaft, wurden vermindert. Kontaktfähigkeit/Extraversion und Übereinstimmung mit der Umwelt wurde lediglich bei oraler Applikation beeinträchtigt. Gleichfalls rief es eine negative Beeinflussung der Aktivität, geistigen Mobilität und Handlungsbereitschaft bei reduziertem Kräftezustand hervor, allerdings ohne weitere Nebenerscheinungen. Ein Hangover am Folgetag trat nicht auf, vielmehr war die subjektive Befindlichkeit sehr gut. Die physiologische Beeinflussung von Dikalium-Chlorazepat bestand in einem

leichten Absinken des systolischen Blutdruckes.
Daraus ergab sich insgesamt, daß Dikalium-Chlorazepat in seiner Funktion als Tranquilizer ein geeignetes Therapeutikum mit gut umgrenztem Wirkungsbereich bei minimalen Nebenerscheinungen ist.
Die parenterale Applikation ist indiziert bei erwünschter rascher und gleichmäßig langanhaltender Sedierung, während bei der oralen eine zeitlich umschriebene starke Wirkung erzielt wird. Unter verkehrsmedizinischen Aspekten stellen die erwünschten therapeutischen Effekte unerwünschte Begleiterscheinungen dar, auf die unbedingt hingewiesen werden sollte.

TABELLARISCHER ANHANG

Vp	BE 1 1 '	BE 2 15 '	BE 3 30 '	BE 4 1 h	BE 5 2 h	BE 6 6 h	BE 7 9 h	BE 8 24 h
V	8260	4770	3550	2520	1740	860	700	330
1	8090	3500	2720	890	1160	910	460	310
2	3750	2770	2230	2190	1050	510	180	120
3	5900	3780	2820	1850	1500	730	610	380
4	4980	2920	2890	1660	1210	580	450	---
5	8430	3880	3090	2500	2270	1150	560	400
6	5050	2780	2220	1220	1030	640	450	250
$\tilde{x}$	5900	3500	2820	1850	1210	730	460	310
$\pm$	1640	550	430	640	350	160	80	130

Tab. 3: Serumkonzentrationen (ng/ml) von 50 mg Dikalium-Chlorazepat nach parenteraler Gabe.
Einzelwerte, Medianwerte, Quartilsabstände (N = 7), berechnet als DPC.

Vp	BE 1 1 '	BE 2 15 '	BE 3 30 '	BE 4 1 h	BE 5 2 h	BE 6 6 h	BE 7 9 h	BE 8 24 h
V	---	250	400	570	680	500	380	360
1	---	850	860	720	560	530	520	420
2	---	---	---	120	370	550	380	420
3	---	---	100	620	650	530	580	400
4	---	---	170	510	770	740	700	410
5	---	250	620	1090	1390	1050	1030	750
6	---	---	120	460	480	500	540	380
$\tilde{x}$	---	---	170	570	650	530	540	410
$\pm$	---	---	250	130	140	120	160	20

Tab. 4: Serumkonzentrationen (ng/ml) von 50 mg Dikalium-Chlorazepat nach oraler Gabe.
Einzelwerte, Medianwerte, Quartilsabstände (N = 7), berechnet als DPC.

Vp	BE 1 1 '	BE 2 15 '	BE 3 30 '	BE 4 1 h	BE 5 2 h	BE 6 6 h	BE 7 9 h	BE 8 24 h
V	100	58	43	31	21	10	8	4
1	100	43	34	11	14	11	6	4
2	100	74	59	58	28	14	5	3
3	100	64	48	31	25	12	10	6
4	100	59	58	33	24	12	9	-
5	100	46	37	30	26	14	7	5
6	100	55	44	24	20	13	9	5
$\tilde{x}$	100	58	44	31	24	12	8	4
$\pm$		9	10	4	3	2	1	1

Tab. 5: Verlauf der Serumkonzentrationen (in %) nach parenteraler Gabe von 50 mg Dikalium-Chlorazepat.
100 = individuelle Höchstkonzentrationen der Vpn.
Einzelwerte, Medianwerte, Quartilsabstände (N = 7).

Vp	BE 1 1 '	BE 2 15 '	BE 3 30 '	BE 4 1 h	BE 5 2 h	BE 6 6 h	BE 7 9 h	BE 8 24 h
V	---	37	59	84	100	74	56	53
1	---	99	100	84	65	62	60	49
2	---	---	---	22	67	100	69	76
3	---	---	15	95	100	82	90	62
4	---	---	22	66	100	96	91	53
5	---	18	45	78	100	76	74	54
6	---	---	22	85	89	93	100	70
$\tilde{x}$	---	---	22	84	100	82	74	54
$\pm$			22	9		11	15	8

Tab. 6: Verlauf der Serumkonzentrationen (in %) nach oraler Gabe von 50 mg Dikalium-Chlorazepat.
100 = individuelle Höchstkonzentrationen der Vpn.
Einzelwerte, Medianwerte, Quartilsabstände (N = 7).

Vp	BE 1 1 '	BE 2 15 '	BE 3 30 '	BE 4 1 h	BE 5 2 h	BE 6 6 h	BE 7 9 h	BE 8 24 h
V	1870	560	350	320	360	260	270	210
1	2740	820	580	510	410	390	230	210
2	1220	500	430	370	220	170	80	80
3	2160	690	560	510	390	280	310	260
4	1850	540	630	210	210	190	130	---
5	2620	820	590	520	540	490	290	270
6	1170	400	220	170	150	190	190	160
$\tilde{x}$	1870	560	560	370	360	260	230	210
$\pm$	700	160	120	150	100	100	80	90

Tab. 7: Nordiazepam-Serumkonzentrationen (ng/ml) nach parenteraler Gabe von 50 mg Dikalium-Chlorazepat, berechnet als Nordiazepam. Einzelwerte, Medianwerte, Quartilsabstände (N = 7).

Vp	BE 1 1 '	BE 2 15 '	BE 3 30 '	BE 4 1 h	BE 5 2 h	BE 6 6 h	BE 7 9 h	BE 8 24 h
V	---	170	260	380	460	330	250	240
1	---	570	570	480	380	360	350	280
2	---	---	---	80	250	370	260	280
3	---	---	70	410	440	350	390	260
4	---	---	120	340	510	490	470	270
5	---	170	410	730	930	700	680	500
6	---	---	80	310	320	340	360	250
$\tilde{x}$	---	---	120	380	440	360	360	270
$\pm$	---	---	170	80	90	70	100	10

Tab. 8: Nordiazepam-Serumkonzentrationen (ng/ml) nach oraler Gabe von 50 mg Dikalium-Chlorazepat, berechnet als Nordiazepam. Einzelwerte, Medianwerte, Quartilsabstände (N = 7).

Vp	BE 1 1 '	BE 2 15 '	BE 3 30 '	BE 4 1 h	BE 5 2 h	BE 6 6 h	BE 7 9 h	BE 8 24 h
V	100	30	19	17	19	14	14	11
1	100	30	21	19	15	14	8	8
2	100	41	35	30	18	14	7	7
3	100	32	26	24	18	13	14	12
4	100	29	34	11	11	10	7	-
5	100	31	23	20	21	19	11	10
6	100	34	19	15	13	16	16	14
$\tilde{x}$	100	31	23	19	18	14	11	10
$\pm$		2	7	4	3	1	3	3

Tab. 9: Verlauf der Nordiazepam-Serumkonzentrationen (in %) nach parenteraler Gabe von 50 mg Dikalium-Chlorazepat.
100 = individuelle Höchstkonzentrationen der Vpn.
Einzelwerte, Medianwerte, Quartilsabstände (N = 7).

Vp	BE 1 1 '	BE 2 15 '	BE 3 30 '	BE 4 1 h	BE 5 2 h	BE 6 6 h	BE 7 9 h	BE 8 24 h
V	---	37	57	83	100	72	54	52
1	---	100	100	82	67	63	61	49
2	---	---	---	22	68	100	70	76
3	---	---	16	93	100	80	89	59
4	---	---	24	67	100	96	92	53
5	---	18	44	78	100	75	73	54
6	---	---	22	86	89	94	100	69
$\tilde{x}$			24	83	100	80	73	54
$\pm$			20	4	16	12	15	8

Tab. 10: Verlauf der Nordiazepam-Serumkonzentrationen (in %) nach oraler Gabe von 50 mg Dikalium-Chlorazepat.
100 = individuelle Höchstkonzentrationen der Vpn.
Einzelwerte, Medianwerte, Quartilsabstände (N = 7).

Vp	BE 1 1 '	BE 2 15 '	BE 3 30 '	BE 4 1 h	BE 5 2 h	BE 6 6 h	BE 7 9 h	BE 8 24 h
V	3640	2620	2010	800	610	320	200	---
1	2660	1520	1240	580	360	220	80	---
2	1280	1350	1100	1090	480	170	50	---
3	1770	1830	1320	730	610	200	100	---
4	1470	1410	1300	890	590	190	160	---
5	3010	1770	1470	1140	980	270	90	---
6	2200	1450	1260	640	540	240	120	---
$\tilde{x}$	2200	1520	1300	800	590	220	100	
$\pm$	770	210	210	220	60	40	40	

Tab. 11: Chlorazepat-Serumkonzentrationen (ng/ml) nach parenteraler Gabe von 50 mg Dikalium-Chlorazepat, berechnet als Nordiazepam. Einzelwerte, Medianwerte, Quartilsabstände (N = 7).

Vp	BE 1 1 '	BE 2 15 '	BE 3 30 '	BE 4 1 h	BE 5 2 h	BE 6 6 h	BE 7 9 h	BE 8 24 h
V	100	72	55	22	17	9	5	---
1	100	57	47	22	14	8	3	---
2	95	100	81	81	35	13	4	---
3	97	100	72	40	33	11	5	---
4	100	96	88	61	40	13	11	---
5	100	59	49	38	33	9	3	---
6	100	66	57	29	25	11	5	---
$\tilde{x}$	100	72	57	38	33	11	5	
$\pm$		15	16	14	9	2	1	

Tab. 12: Verlauf der Chlorazepat-Serumkonzentration (in %) nach parenteraler Gabe von 50 mg Dikalium-Chlorazepat.
100 = individuelle Höchstkonzentrationen der Vpn.
Einzelwerte, Medianwerte, Quartilsabstände (N = 7).

	parenterale Gabe			orale Gabe		
	0 - 2 h	2 - 6 h	6 - 24 h	0 - 2 h	2 - 6 h	6 - 24 h
Vp	F I	F II	F III	F I	F II	F III
V	4950	4090	440	---	---	---
1	4090	4670	300	120	60	20
2	8560	3960	50	150	40	30
3	6240	4780	70	90	60	---
4	2340	1560	80	50	120	---
5	18500	4730	340	80	---	---
6	2510	880	950	---	---	---
$\tilde{x}$	4950	4090	300	80	40	---
$\pm$	3000	1600	180	60	30	---

Tab. 13: Harnausscheidung von Nordiazepam (ng/ml) nach parenteraler bzw. oraler Gabe von 50 mg Dikalium-Chlorazepat, berechnet als Nordiazepam.
Einzelwerte, Medianwerte, Quartilsabstände (N = 7).

	parenterale Gabe			orale Gabe		
	0 - 2 h	2 - 6 h	6 - 24 h	0 - 2 h	2 - 6 h	6 - 24 h
Vp	F I	F II	F III	F I	F II	F III
V	30930	4630	6	---	---	---
1	2120	420	---	---	---	---
2	15800	1200	40	390	90	---
3	28100	2260	250	210	---	---
4	18650	630	---	320	---	---
5	25540	940	---	---	---	---
6	11260	1460	---	200	---	---
$\tilde{x}$	18650	1200	---	200	---	---
$\pm$	8400	800	120	160	---	---

Tab. 14: Harnausscheidung von Chlorazepat (ng/ml) nach parenteraler bzw. oraler Gabe von 50 mg Dikalium-Chlorazepat, berechnet als Nordiazepam.
Einzelwerte, Medianwerte, Quartilsabstände (N = 7).

	parenterale Gabe			orale Gabe		
	0 - 2 h	2 - 6 h	6 - 24 h	0 - 2 h	2 - 6 h	6 - 24 h
Vp	F I	F II	F III	F I	F II	F III
V	33650	7460	---	140	---	---
1	7860	6420	---	310	---	---
2	21430	4960	---	580	70	---
3	35950	5160	350	270	90	---
4	11310	2630	140	220	---	---
5	35870	5640	330	---	---	---
6	8400	2190	---	180	---	---
$\tilde{x}$	21430	5160	---	120	---	---
$\pm$	14000	1900	---	60	---	---

Tab. 15: Nordiazepam- und Chlorazepat-Ausscheidung.
Konzentrationen (ng/ml) nach Glucuronidase-Spaltung im Harn nach parenteraler bzw. oraler Gabe von 50 mg Dikalium-Chlorazepat, berechnet als Nordiazepam. Einzelwerte, Medianwerte, Quartilsabstände (N = 7).

	parenterale Gabe			orale Gabe		
	0 - 2 h	2 - 6 h	6 - 24 h	0 - 2 h	2 - 6 h	6 - 24 h
Vp	F I	F II	F III	F I	F II	F III
V	---	240	1000	170	480	1260
1	190	700	370	680	1230	1190
2	---	290	880	100	900	1810
3	180	470	1390	190	580	1170
4	70	60	600	110	360	890
5	100	810	---	---	2980	1190
6	---	240	220	---	260	590
$\tilde{x}$	70	290	600	110	580	1190
$\pm$	90	230	390	40	430	180

Tab. 16: Oxazepam-Ausscheidung.
Konzentrationen (ng/ml) nach Glucuronidase-Spaltung im Harn nach parenteraler bzw. oraler Gabe von 50 mg Dikalium-Chlorazepat, berechnet als Oxazepam. Einzelwerte, Medianwerte, Quartilsabstände (N = 7).

Vp	Test 1		Test 2		Test 3		Test 4		Test 5	
	Leertest		30 '		3 h		9 h		24 h	
	p	o	p	o	p	o	p	o	p	o
V	221	229	225	275	245	251	234	241	241	234
1	259	254	309	412	286	417	276	258	267	259
2	226	244	231	239	233	282	219	213	221	226
3	225	236	245	245	238	366	241	241	231	229
4	280	261	307	283	267	410	263	253	261	243
5	228	226	234	240	253	303	237	249	221	235
6	251	226	263	268	243	312	261	237	230	209
$\tilde{x}$	228	236	245	268	245	312	241	241	231	234
$\pm$	17	14	38	22	20	64	15	8	20	9

Tab. 17: Rekationszeiten (in msec) auf optische Reize am Wiener Reaktionsgerät vor und nach parenteraler (p) bzw. oraler (o) Gabe von 50 mg Dikalium-Chlorazepat.
Einzelwerte, Medianwerte, Quartilsabstände (N = 7).

Vp	Test 1		Test 2		Test 3		Test 4		Test 5	
	Leertest		30 '		3 h		9 h		24 h	
	p	o	p	o	p	o	p	o	p	o
V	194	225	227	231	197	221	180	187	228	194
1	205	209	260	331	235	313	215	206	233	225
2	188	210	185	209	179	228	174	176	183	189
3	184	192	217	211	198	276	201	198	188	206
4	226	197	227	215	207	294	231	215	207	195
5	194	181	200	235	224	262	195	212	187	190
6	190	197	246	262	217	318	195	221	215	196
$\tilde{x}$	194	197	227	231	207	276	195	206	207	195
$\pm$	9	9	23	24	14	43	18	14	18	8

Tab. 18: Rekationszeiten (in msec) auf akustische Reize am Wiener Reaktionsgerät vor und nach parenteraler (p) bzw. oraler (o) Gabe von 50 mg Dikalium-Chlorazepat.
Einzelwerte, Medianwerte, Quartilsabstände (N = 7).

Versuchsdurchgang	Test 1		Test 2		Test 3		Test 4		Test 5	
parenterale / orale Gabe	p	o	p	o	p	o	p	o	p	o
Medianwerte $\tilde{x}$	228	236	245	268	245	312	241	241	231	234
Quartile $\pm$	17	14	38	22	20	64	15	8	20	9
Differenz o ./. p absolut		+ 8		+ 23		+ 67		$\pm$ 0		+ 3
relativ (%)		+ 4		+ 9		+ 27		$\pm$ 0		+ 1
Median von Test 1 = 100	100		+ 7		+ 7		+ 6		+ 1	
(%)		100		+ 14		+ 32		+ 2		- 1
Summe aus Mittelwerten der RZ	1690	1676	1814	1962	1765	2341	1731	1692	1672	1635
Summe von Test 1 = 100	100		+ 7		+ 4		+ 2		- 1	
(%)		100		+ 17		+ 40		+ 1		- 2
Signifikante Unterschiede zwischen P- und O-Serie					X					
innerhalb der P-Serie			X							
innerhalb der O-Serie			X		X					

Tab. 19: Meßwerte der Reaktionszeiten (in msec) vor und nach parenteraler bzw. oraler Gabe von 50 mg Dikalium-Chlorazepat. Wiener Reaktionsgerät - optische Reize.
Medianwerte, Quartilsabstände (N = 7), Summen aus Mittelwerten der Reaktionszeiten (RZ).

Versuchsdurchgang	Test 1		Test 2		Test 3		Test 4		Test 5	
parenterale / orale Gabe	p	o	p	o	p	o	p	o	p	o
Medianwerte $\tilde{x}$	194	197	227	231	207	276	195	206	207	195
Quartile $\pm$	9	9	23	24	14	43	18	14	18	8
Differenz o ./. p absolut		+ 3		+ 4		+ 69		+ 11		- 12
relativ (%)		+ 1		+ 2		+ 33		+ 6		- 6
Median von Test 1 = 100	100		+ 17		+ 7		$\pm$ 0		+ 7	
(%)		100		+ 17		+ 40		+ 5		- 1
Summe aus Mittelwerten der RZ	1383	1411	1562	1694	1457	1912	1391	1415	1436	1395
Summe von Test 1 = 100	100		+ 13		+ 5		+ 1		+ 4	
(%)		100		+ 20		+ 36		+ 3		- 1
Signifikante Unterschiede zwischen P- und O-Serie					X					
innerhalb der P-Serie			X							
innerhalb der O-Serie			X		X					

Tab. 20: Meßwerte der Reaktionszeiten (in msec) vor und nach parenteraler bzw. oraler Gabe von 50 mg Dikalium-Chlorazepat. Wiener Reaktionsgerät - akustische Reize.
Medianwerte, Quartilsabstände (N = 7), Summen aus Mittelwerten der Reaktionszeiten (RZ).

Vp	Test 1 Leertest		Test 2 30 '		Test 3 3 h		Test 4 9 h		Test 5 24 h	
	p	o	p	o	p	o	p	o	p	o
V	100	100	+ 2	+20	+11	+10	+ 6	+ 5	+ 9	+ 2
1	100	100	+19	+62	+10	+64	+ 7	+ 2	+ 3	+ 2
2	100	100	+ 2	- 2	+ 3	+16	- 3	-12	- 2	- 7
3	100	100	+ 9	+ 4	+ 5	+55	+ 7	+ 2	+ 3	- 3
4	100	100	+10	+ 8	- 5	+57	- 6	- 3	- 6	- 7
5	100	100	+ 3	+ 6	+11	+34	+ 4	+10	- 3	+ 4
6	100	100	+ 5	+18	- 3	+38	+ 4	+ 5	- 8	- 7
$\tilde{x}$	100	100	+ 5	+ 8	+ 5	+38	+ 4	+ 2	- 2	- 3

Tab. 21: Verlauf der Reaktionszeiten (in %) nach parenteraler (p) bzw. oraler (o) Gabe von 50 mg Dikalium-Chlorazepat im Vergleich zum Leertest (100 %). Wiener Reaktionsgerät - optische Reize.
Einzelwerte, Medianwerte (N = 7).

Vp	Test 1 Leertest		Test 2 30 '		Test 3 3 h		Test 4 9 h		Test 5 24 h	
	p	o	p	o	p	o	p	o	p	o
V	100	100	+17	+ 3	+ 2	- 2	- 7	-17	+17	-14
1	100	100	+27	+58	+15	+50	+ 5	- 1	+14	+ 8
2	100	100	- 1	± 0	- 5	+ 9	- 7	-16	- 2	-11
3	100	100	+18	+10	+ 8	+44	+ 9	+ 3	+ 2	+ 7
4	100	100	± 0	+ 9	- 9	+50	+ 2	+ 9	- 9	- 1
5	100	100	+ 3	+30	+15	+45	± 0	+17	- 3	+ 5
6	100	100	+30	+33	+14	+61	+ 3	+12	+13	± 0
$\tilde{x}$	100	100	+17	+10	+ 8	+45	+ 2	+ 3	+ 2	± 0

Tab. 22: Verlauf der Reaktionszeiten (in %) nach parenteraler (p) bzw. oraler (o) Gabe von 50 mg Dikalium-Chlorazepat im Vergleich zum Leertest (100 %). Wiener Reaktionsgerät - akustische Reize.
Einzelwerte, Medianwerte (N = 7).

Vp	Test 1 Leertest		Test 2 30 '		Test 3 3 h		Test 4 9 h		Test 5 24 h	
	p	o	p	o	p	o	p	o	p	o
V	215	237	249	252	262	208	257	262	253	263
1	269	285	273	219	262	205	263	290	285	281
2	306	319	310	329	304	263	312	309	323	316
3	238	270	210	179	256	204	151	222	258	256
4	237	237	205	212	216	171	226	193	236	226
5	271	287	280	256	250	254	280	247	267	284
6	202	213	179	171	200	184	198	222	217	227
$\tilde{x}$	238	270	249	219	256	205	257	247	258	263
$\pm$	28	25	38	39	23	35	41	34	25	29

Tab. 23: Richtige Lösungsantworten (Teilzeit I + II) der Leistungsmessungen am LPG vor und nach parenteraler (p) bzw. oraler (o) Gabe von 50 mg Dikalium-Chlorazepat.
Einzelwerte, Medianwerte, Quartilsabstände (N = 7).

Vp	Test 1 Leertest		Test 2 30 '		Test 3 3 h		Test 4 9 h		Test 5 24 h	
	p	o	p	o	p	o	p	o	p	o
V	100	100	116	106	122	88	120	111	118	111
1	100	100	101	77	97	72	98	102	106	99
2	100	100	101	103	99	82	102	97	106	99
3	100	100	88	66	108	76	63	82	108	95
4	100	100	86	89	91	72	95	81	100	95
5	100	100	103	89	92	88	103	83	99	99
6	100	100	89	80	99	86	98	104	107	107
$\tilde{x}$	100	100	101	89	99	82	98	97	106	99
$\pm$			7	13	8	8	4	11	4	6

Tab. 24: Verlauf der richtigen Lösungsantworten (in %) nach parenteraler (p) bzw. oraler (o) Gabe von 50 mg Dikalium-Chlorazepat im Vergleich zum Leertest (100 %). LPG.
Einzelwerte, Medianwerte, Quartilsabstände (N = 7).

Vp	Test 1 Leertest		Test 2 30 '		Test 3 3 h		Test 4 9 h		Test 5 24 h	
	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
V	101	114	125	124	135	127	130	127	131	122
1	134	135	140	133	127	135	126	137	144	141
2	152	154	155	155	153	151	159	153	162	161
3	127	111	111	99	129	127	93	58	135	123
4	118	119	106	99	112	104	117	109	120	116
5	130	141	137	143	121	129	140	140	132	135
6	102	100	95	84	104	96	99	99	109	108
Σ	864	874	869	837	881	869	864	823	933	906

Tab. 25: Richtige Lösungsantworten in der ersten (I) und zweiten (II) Teilzeit der Leistungsmessung am LPG vor und nach parenteraler Gabe (P-Serie) von 50 mg Dikalium-Chlorazepat.
Einzelwerte und Summen (N = 7).

Vp	Test 1 Leertest		Test 2 30 '		Test 3 3 h		Test 4 9 h		Test 5 24 h	
	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
V	120	117	126	126	84	124	133	129	132	131
1	144	141	110	109	113	92	149	141	135	146
2	160	159	167	162	133	130	156	153	163	153
3	134	136	91	88	103	101	108	114	135	121
4	121	116	107	105	85	86	96	97	116	110
5	142	145	124	132	131	123	129	118	146	138
6	105	108	92	79	87	97	110	112	106	121
Σ	926	922	817	801	736	753	881	864	933	920

Tab. 26: Richtige Lösungsantworten in der ersten (I) und zweiten (II) Teilzeit der Leistungsmessung am LPG vor und nach oraler Gabe (O-Serie) von 50 mg Dikalium-Chlorazepat.
Einzelwerte und Summen (N = 7).

Versuchsdurchgang	Test 1		Test 2		Test 3		Test 4		Test 5	
parenterale / orale Gabe	p	o	p	o	p	o	p	o	p	o
Medianwerte x	238	270	249	219	256	205	257	247	258	263
Quartile ±	28	25	38	39	23	35	41	34	25	29
Differenz o ./. p absolut		+ 32		- 30		+ 51		- 10		+ 5
relativ (%)		+ 13		- 12		- 20		- 4		+ 2
Median von Test 1 = 100	100		+ 5		+ 8		+ 8		+ 8	
(%)		100		- 19		- 24		- 8		- 3
Summe aus Einzelwerten der RR	1738	1848	1706	1618	1750	1489	1687	1745	1839	1853
Summe von Test 1 = 100	100		- 1		+ 2		- 2		+ 7	
(%)		100		- 11		- 20		- 6		± 0
Signifikante Unterschiede zwischen P- und O-Serie		X				X				
innerhalb der P-Serie										
innerhalb der O-Serie						X				

Tab. 27: Richtige Lösungen (RR) vor und nach parenteraler (p) bzw. oraler (o) Gabe von 50 mg Dikalium-Chlorazepat. Medianwerte, Quartilsabstände, Summen (N = 7).
LPG - Messung der Konzentrationsfähigkeit sowie des Dauer- und Höchstleistungsvermögens.

Vp	Test 1 Leertest		Test 2 30 '		Test 3 3 h		Test 4 9 h		Test 5 24 h	
	p	o	p	o	p	o	p	o	p	o
V	287	276	285	266	271	274	295	332	313	336
1	230	281	237	202	256	227	251	282	220	267
2	245	247	231	270	243	244	247	278	248	281
3	258	307	206	272	182	278	257	307	275	320
4	265	275	258	261	243	238	241	258	270	266
5	257	279	243	258	250	253	247	282	273	281
6	234	255	228	210	231	208	242	285	258	284
$\tilde{x}$	257	276	237	261	243	244	247	282	270	281
$\pm$	16	13	15	30	13	24	8	15	14	27

Tab. 28: Reaktionsverhalten am Wiener Determinationsgerät, Programm R 2 vor und nach parenteraler (p) bzw. oraler (o) Gabe von 50 mg Dikalium-Chlorazepat. Richtige Reizbeantwortungen (RR).
Einzelwerte, Medianwerte, Quartilsabstände (N = 7).

Vp	Test 1 Leertest		Test 2 30 '		Test 3 3 h		Test 4 9 h		Test 5 24 h	
	p	o	p	o	p	o	p	o	p	o
V	100	100	99	96	94	99	103	120	109	122
1	100	100	103	72	111	81	109	100	96	95
2	100	100	94	109	99	99	101	113	101	114
3	100	100	80	89	71	91	100	100	107	104
4	100	100	97	95	92	87	91	94	102	97
5	100	100	95	92	97	91	96	101	106	101
6	100	100	97	82	99	82	103	112	110	111
$\tilde{x}$	100	100	97	92	97	91	101	101	106	104
$\pm$			2	7	3	8	3	6	4	8

Tab. 29: Änderungen des Reaktionsverhaltens am Wiener-Determinationsgerät, Programm R 2 nach parenteraler (p) bzw. oraler (o) Gabe von 50 mg Dikalium-Chlorazepat im Vergleich zum Leertest (100 %).

Vp	Test 1 Leertest		Test 2 30 '		Test 3 3 h		Test 4 9 h		Test 5 24 h	
	p	o	p	o	p	o	p	o	p	o
V	10	4	11	23	12	18	16	5	14	12
1	2	8	4	5	6	6	6	17	10	12
2	1	1	3	1	0	0	1	0	0	1
3	19	46	5	22	13	21	6	25	14	34
4	20	38	10	17	18	11	20	27	19	33
5	15	3	12	6	8	4	21	10	19	4
6	8	6	8	3	4	1	8	16	3	21
$\tilde{x}$	10	6	8	6	8	6	8	16	14	12
Σ	75	106	53	77	61	61	78	100	79	117

Tab. 30: Reaktionsverhalten am D-Gerät, Programm R 2 vor und nach parenteraler (p) bzw. oraler (o) Gabe von 50 mg Dikalium-Chlorazepat. Falsche Reizbeantwortungen (FR).
Einzelwerte, Medianwerte, Summen (N = 7).

Vp	Test 1 Leertest		Test 2 30 '		Test 3 3 h		Test 4 9 h		Test 5 24 h	
	p	o	p	o	p	o	p	o	p	o
V	3	1	4	8	4	6	5	1	4	3
1	1	3	2	2	2	3	2	6	4	4
2	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1
3	7	13	2	7	5	7	2	8	5	10
4	7	12	4	5	7	4	8	9	7	11
5	6	1	5	2	3	2	8	3	7	1
6	3	2	3	1	2	0	3	5	1	7
$\tilde{x}$	3	2	3	2	3	3	3	5	4	4

Tab. 31: Anteile der falschen Reizbeantwortungen an den richtigen (in %) am D-Gerät, Programm R 2 vor und nach parenteraler (p) bzw. oraler (o) Gabe von 50 mg Dikalium-Chlorazepat.
Einzelwerte, Medianwerte (N = 7).

Versuchsdurchgang	Test 1		Test 2		Test 3		Test 4		Test 5	
parenterale / orale Gabe	p	o	p	o	p	o	p	o	p	o
Medianwerte $\tilde{x}$	257	276	237	261	243	244	247	282	270	281
Quartile $\pm$	16	13	15	30	13	24	8	15	14	27
Differenz o ./. p absolut		+ 19		+ 24		+ 1		+ 35		+ 11
relativ (%)		+ 7		+ 10		$\pm$ 0		+ 14		+ 4
Median von Test 1 = 100	100		- 8		- 5		- 4		+ 5	
(%)		100		- 5		- 12		+ 2		+ 2
Summe aus Einzelwerten der RR	1776	1920	1688	1739	1676	1722	1780	2024	1857	2035
Summe von Test 1 = 100	100		- 5		- 6		$\pm$ 0		+ 5	
(%)		100		- 9		- 10		+ 5		+ 6
Signifikante Unterschiede zwischen P- und O-Serie		X						X		X
innerhalb der P-Serie				X		X				X
innerhalb der O-Serie				X		X				

Tab. 32: Richtige Reizbeantwortungen (RR) vor und nach parenteraler (p) bzw. oraler (o) Gabe von 50 mg Dikalium-Chlorazepat.
Wiener Determinationsgerät, Programm R 2. Messung des Reaktionsverhaltens.
Medianwerte, Quartilsabstände, Summen (N = 7).

Vp	Test 1 Leertest		Test 2 30 '		Test 3 3 h		Test 4 9 h		Test 5 24 h	
	p	o	p	o	p	o	p	o	p	o
V	178	168	174	144	174	176	176	176	177	167
1	162	167	159	56	155	92	160	149	161	161
2	172	165	169	167	166	167	168	177	177	172
3	165	168	147	135	164	137	163	136	157	167
4	173	158	160	154	157	93	166	169	173	176
5	175	179	175	178	175	179	175	177	176	179
6	157	176	172	162	169	164	174	174	174	174
$\tilde{x}$ A	172	168	169	154	166	164	168	174	174	172
±	7	6	8	16	9	37	6	14	8	5
V	2	8	1	24	2	7	2	1	-	3
1	10	13	16	85	21	68	16	24	9	16
2	8	12	8	13	9	13	12	1	3	3
3	13	11	33	45	14	41	17	44	22	11
4	5	15	17	23	17	64	12	11	7	4
5	3	-	2	2	3	-	4	2	2	1
6	15	1	6	9	9	10	5	5	4	2
$\tilde{x}$ B	8	11	8	23	9	13	12	5	4	3
±	5	6	8	18	7	29	6	12	4	5
V	-	4	6	2	2	1	2	-	3	2
1	4	2	2	7	4	10	5	6	7	1
2	-	3	-	3	3	1	-	2	-	5
3	6	9	3	10	7	12	-	1	2	2
4	14	16	12	12	17	18	16	24	8	26
5	11	7	4	8	15	7	14	7	17	11
6	9	4	8	-	6	6	4	19	8	10
$\tilde{x}$ C	6	4	4	7	6	7	4	6	7	5
±	5	3	3	4	6	5	7	9	3	4

Tab. 33: Änderungen des Reaktionsverhaltens am D-Gerät, Programm D 5 vor und nach parenteraler (p) bzw. oraler (o) Gabe von 50 mg Dikalium-Chlorazepat. Einzelwerte, Medianwerte, Quartile, (N = 7).
A = richtige, B = verspätete, C = falsche Antworten auf 180 Reize.

Vp	Test 1 Leertest		Test 2 30 '		Test 3 3 h		Test 4 9 h		Test 5 24 h	
	p	o	p	o	p	o	p	o	p	o
V	99	93	97	80	97	98	98	98	98	93
1	90	93	88	31	86	51	89	83	89	89
2	96	92	94	93	92	93	93	98	98	96
3	92	93	82	75	91	76	91	76	87	93
4	96	88	89	86	87	52	92	94	96	98
5	97	99	97	99	97	99	97	98	98	99
6	87	98	96	90	94	91	97	97	97	97
$\tilde{x}$	96	93	94	86	92	91	93	97	97	96

Tab. 34: Änderungen des Reaktionsvermögens (in %) am Wiener Determinationsgerät, Programm D 5 vor und nach parenteraler (p) bzw. oraler (o) Gabe von 50 mg Dikalium-Chlorazepat. 180 mögliche Reizbeantwortungen = 100 %. Einzelwerte und Medianwerte (N = 7).

Vp	Test 1 Leertest		Test 2 30 '		Test 3 3 h		Test 4 9 h		Test 5 24 h	
	p	o	p	o	p	o	p	o	p	o
V	1	4	0	13	1	4	1	0	0	2
1	6	7	9	47	12	38	9	13	5	9
2	4	7	4	7	5	7	7	0	2	2
3	7	6	18	25	8	23	9	24	12	6
4	3	8	9	13	9	36	7	6	4	2
5	2	0	1	1	2	0	2	1	1	0
6	8	0	3	5	5	6	3	3	2	1
$\tilde{x}$	4	6	4	13	5	7	7	3	2	2

Tab. 35: Anteile (in %) der verspäteten Reizbeantwortungen am Wiener Determinationsgerät, Programm D 5 vor und nach parenteraler (p) bzw. oraler (o) Gabe von 50 mg Dikalium-Chlorazepat. 180 mögliche Reizbeantwortungen = 100 %. Einzelwerte und Medianwerte (N = 7).

Versuchsdurchgang	Test 1		Test 2		Test 3		Test 4		Test 5	
parenterale / orale Gabe	p	o	p	o	p	o	p	o	p	o
Medianwerte $\tilde{x}$	172	168	169	154	166	164	168	174	174	172
Quartile $\pm$	6	5	7	16	8	36	6	14	8	4
Differenz o ./. p absolut		- 4		- 15		- 2		+ 6		- 2
relativ (%)		- 2		- 9		- 1		+ 4		- 1
Median von Test 1 = 100	100		- 2		- 3		- 2		+ 1	
(%)		100		- 8		- 2		+ 4		+ 2
Summe aus Einzelwerten der RR	1182	1181	1156	996	1160	1008	1182	1158	1195	1196
Summe von Test 1 = 100	100		- 2		- 2		- 0		+ 1	
(%)		100		- 15		- 13		- 2		+ 1
Signifikante Unterschiede zwischen P- und O-Serie				X						
innerhalb der P-Serie										
innerhalb der O-Serie				X						

Tab. 36: Richtige Reizbeantwortungen (RR) von 180 angebotenen vor und nach parenteraler (p) bzw. oraler (o) Gabe von 50 mg Dikalium-Chlorazepat.
Wiener Determinationsgerät, Programm D 5 - Messungen des Reaktionsverhaltens.
Medianwerte, Quartilsabstände, Summen (N = 7).

Versuchsdurchgang	Test 1		Test 2		Test 3		Test 4		Test 5	
parenterale / orale Gabe	p	o	p	o	p	o	p	o	p	o
Medianwerte x	8	11	8	23	9	13	12	5	4	3
Quartile ±	5	6	7	18	7	28	6	11	3	4
Differenz o ./. p absolut		+ 3		+ 15		+ 4		- 7		- 1
relativ (%)		+ 38		+188		+ 44		- 58		- 25
Median von Test 1 = 100	100		± 0		+ 13		+ 50		- 50	
(%)		100		+110		+ 18		- 55		- 72
Summe aus Einzelwerten der VR	56	60	83	201	75	203	68	88	47	40
Summe von Test 1 = 100	100		+ 48		+ 34		+ 21		- 16	
(%)		100		+235		+238		+ 47		- 33
Signifikante Unterschiede zwischen P- und O-Serie			X		X					
innerhalb der P-Serie										
innerhalb der O-Serie			X							

Tab. 37: Verspätete Reizbeantwortungen (VR) vor und nach parenteraler (p) bzw. oraler (o) Gabe von 50 mg Dikalium-Chlorazepat.
Wiener Determinationsgerät, Programm D 5 - Messungen des Reaktionsverhaltens.
Medianwerte, Quartilsabstände, Summen (N = 7).

Vp	Test 1 Leertest		Test 2 30 '		Test 3 3 h		Test 4 9 h		Test 5 24 h	
	p	o	p	o	p	o	p	o	p	o
V	147	148	142	113	149	138	157	149	148	158
1	110	155	106	79	100	68	122	121	124	149
2	117	113	120	127	106	137	102	135	132	146
3	126	165	105	121	86	116	129	159	153	172
4	127	149	93	110	106	71	136	114	159	149
5	145	167	122	148	136	127	107	168	161	169
6	101	167	103	122	68	130	127	151	140	172
$\tilde{x}$ A	126	155	106	121	106	127	122	149	148	158
±	18	10	10	9	25	33	15	19	14	12
V	23	24	32	56	28	37	21	23	30	16
1	53	20	61	82	65	89	47	46	43	19
2	60	65	59	50	70	41	74	38	50	24
3	49	13	67	50	84	61	47	31	27	8
4	44	28	60	67	71	97	34	55	20	25
5	32	13	57	31	41	52	70	10	18	11
6	70	11	62	56	99	40	47	27	33	7
$\tilde{x}$ B	49	20	60	56	70	52	47	27	30	16
±	14	8	3	9	22	25	18	13	12	8
V	7	8	2	5	22	2	-	6	-	5
1	5	3	3	4	7	11	10	9	9	9
2	1	2	2	5	4	4	6	6	1	11
3	5	17	10	10	12	10	6	3	4	9
4	15	16	14	10	14	26	21	18	19	16
5	10	6	7	4	8	3	16	9	9	5
6	14	5	10	4	8	9	6	9	4	11
$\tilde{x}$ C	7	6	7	5	8	9	6	9	4	9
±	5	7	4	3	4	4	5	1	4	3

Tab. 38: Änderungen des Reaktionsverhaltens am D-Gerät, Programm D 3 vor und nach parenteraler (p) bzw. oraler (o) Gabe von 50 mg Dikalium-Chlorazepat. Einzelwerte, Medianwerte, Quartile, (N = 7).
A = richtige, B = verspätete, C = falsche Antworten auf 180 Reize.

Vp	Test 1 Leertest		Test 2 30 '		Test 3 3 h		Test 4 9 h		Test 5 24 h	
	p	o	p	o	p	o	p	o	p	o
V	82	82	79	63	83	77	87	83	82	88
1	61	86	59	39	56	38	68	67	69	83
2	65	63	57	71	59	76	57	75	73	81
3	70	92	58	67	48	64	72	88	85	96
4	71	83	52	61	59	39	76	63	88	83
5	81	93	68	82	76	71	59	93	89	94
6	56	93	57	68	38	72	71	84	78	96
x	70	86	59	67	59	71	68	83	82	88

Tab. 39: Änderungen des Reaktionsverhaltens (in %) am Wiener Determinationsgerät, Programm D 3 vor und nach parenteraler (p) bzw. oraler (o) Gabe von 50 mg Dikalium-Chlorazepat. 180 mögliche Reizbeantwortungen = 100 % Einzelwerte und Medianwerte (n = 7).

Vp	Test 1 Leertest		Test 2 30 '		Test 3 3 h		Test 4 9 h		Test 5 24 h	
	p	o	p	o	p	o	p	o	p	o
V	13	13	18	13	16	21	12	13	17	9
1	29	11	34	46	36	49	26	26	24	11
2	33	36	33	28	39	23	41	21	28	13
3	27	7	37	28	47	34	26	12	15	4
4	24	16	33	37	39	54	19	31	11	14
5	18	7	32	17	23	29	39	6	10	6
6	39	6	34	31	55	22	26	15	18	4
x	27	11	33	31	39	29	26	15	17	9

Tab. 40: Anteile (in %) der verspäteten Reizbeantwortungen am Wiener-Determinationsgerät, Programm D 3 vor und nach parenteraler (p) bzw. oraler (o) Gabe von 50 mg Dikalium-Chlorazepat. 180 mögliche Reizbeantwortungen = 100 % Einzelwerte und Medianwerte (N = 7).

Versuchsdurchgang	Test 1		Test 2		Test 3		Test 4		Test 5	
parenterale / orale Gabe	p	o	p	o	p	o	p	o	p	o
Medianwerte $\tilde{x}$	126	155	106	121	106	127	127	149	148	158
Quartile $\pm$	18	10	10	9	25	33	15	19	14	12
Differenz o ./. p absolut		+ 29		+ 15		+ 21		+ 22		+ 10
relativ (%)		+ 23		+ 14		+ 20		+ 17		+ 7
Median von Test 1 = 100	100		- 16		- 16		+ 1		+ 17	
(%)		100		- 22		- 18		- 4		+ 2
Summe aus Einzelwerten der RR	873	1064	791	812	751	787	880	997	1017	1115
Summe von Test 1 = 100	100		- 9		- 14		+ 1		+ 16	
(%)		100		- 24		- 26		- 6		+ 5
Signifikante Unterschiede zwischen P- und O-Serie		X								X
innerhalb der P-Serie						X				X
innerhalb der O-Serie				X		X				

Tab. 41: Richtige Reizbeantwortungen (RR) von 180 angebotenen vor und nach parenteraler (p) bzw. oraler (o) Gabe von 50 mg Dikalium-Chlorazepat.
Wiener Determinationsgerät, Programm D 3 - Messungen des Reaktionsverhaltens.
Medianwerte, Quartilsabstände, Summen (N = 7).

Versuchsdurchgang	Test 1		Test 2		Test 3		Test 4		Test 5	
parenterale / orale Gabe	p	o	p	o	p	o	p	o	p	o
Medianwerte $\tilde{x}$	49	20	60	56	70	52	47	27	30	16
Quartile $\pm$	14	8	3	9	22	25	18	13	12	8
Differenz o ./. p absolut		- 29		- 4		- 18		- 20		- 14
relativ (%)		- 59		- 7		- 26		- 42		- 57
Median von Test 1 = 100	100		+ 22		+ 43		- 4		- 39	
(%)		100		+180		+160		+ 35		- 20
Summe aus Einzelwerten der VR	331	174	398	392	458	417	340	220	221	110
Summe von Test 1 = 100	100		+ 20		+ 38		+ 3		- 33	
(%)		100		+125		+140		+ 26		- 37
Signifikante Unterschiede zwischen P- und O-Serie									X	
innerhalb der P-Serie					X				X	
innerhalb der O-Serie			X		X				X	

Tab. 42: Verspätete Reizbeantwortungen (VR) vor und nach parenteraler (p) bzw. oraler (o) Gabe von 50 mg Dikalium-Chlorazepat.
Wiener Determinationsgerät, Programm D 3 - Messungen des Reaktionsverhaltens.
Medianwerte, Quartilsabstände, Summen (N = 7).

	Test 1 Leertest		Test 2 30 '		Test 3 3 h		Test 4 9 h		Test 5 24 h	
	p	o	p	o	p	o	p	o	p	o
I.	1,9	2,6	2,8	3,3	2,5	4,3	2,1	2,1	1,4	1,6
II.	3,0	2,6	1,5	1,8	1,6	2,1	1,6	1,8	1,4	1,5
III.	2,1	2,1	2,3	2,6	2,0	3,0	1,9	2,2	1,9	2,0
IV.	2,1	2,3	2,6	3,0	2,3	4,1	2,1	2,1	2,9	1,8
V.	2,4	2,1	2,4	3,3	2,0	3,8	2,1	2,1	2,1	2,1
VI.	2,1	2,4	2,1	3,0	2,1	4,1	2,0	2,1	1,6	1,8
VII.	1,8	2,1	2,2	2,4	2,1	3,2	1,9	2,0	1,6	1,9

Tab. 43: Durchschnittsnoten der 7 Stimmungskategorien der Polaritätsprofile vor und nach parenteraler (p) bzw. oraler (o) Gabe von 50 mg Dikalium-Chlorazepat. Summen der Medianwerte (N = 6)/ Anzahl der Eigenschaften je Kategorie.

	Test 1 Leertest		Test 2 30 '		Test 3 3 h		Test 4 9 h		Test 5 24 h	
	p	o	p	o	p	o	p	o	p	o
$\tilde{x}$	2,1	2,3	2,3	2,7	2,0	3,4	2,0	2,0	1,7	1,8

Tab. 44: Durchschnittsnoten der Polaritätsprofile vor und nach parenteraler (p) bzw. oraler (o) Gabe von 50 mg Dikalium-Chlorazepat. Summen der Medianwert-Polaritätsprofile/32 (Eigenschaften).

Vp	Test 1 Leertest		Test 2 30 '		Test 3 3 h		Test 4 9 h		Test 5 24 h	
	p	o	p	o	p	o	p	o	p	o
1	2,8	4,3	2,7	4,4	2,4	4,3	2,4	2,7	2,2	2,6
2	3,6	4,8	3,0	4,4	3,0	4,7	4,3	2,8	2,3	2,7
3	2,7	2,0	3,5	2,4	1,8	3,4	3,1	2,2	2,2	1,7
4	1,8	1,6	2,1	1,7	2,0	3,1	1,4	1,5	1,3	1,4
5	1,4	1,4	1,4	1,4	1,6	1,6	1,5	1,7	1,3	1,2
6	2,0	2,5	2,3	3,4	2,5	3,4	2,1	2,3	1,9	2,1
$\tilde{x}$	2,3	2,3	2,5	2,9	2,2	3,4	2,3	2,3	2,0	1,9

Tab. 45: Durchschnittsnote des Polaritätsprofils vor und nach parenteraler (p) bzw. oraler (o) Gabe von 50 mg Dikalium-Chlorazepat. Einzelwerte, Medianwerte (N=6) Notensumme/32 (Eigenschaften).

Vp	Test 1 Leertest		Test 2 30 '		Test 3 3 h		Test 4 9 h		Test 5 24 h	
	p	o	p	o	p	o	p	o	p	o
1	34	57	45	61	36	61	34	48	33	38
2	50	78	34	71	48	75	62	33	30	33
3	36	28	50	36	31	44	46	38	28	28
4	28	28	35	28	37	50	30	28	28	28
5	34	32	33	30	34	32	32	30	33	30
6	33	34	33	49	37	50	30	32	31	28
$\tilde{x}$	34	33	35	44	37	50	33	33	31	29
	31	32	33	41	32	51	32	31	29	28

Tab.46: Notensummen des Depressionsfragebogen (28 = positives Befinden) vor und nach parenteraler (p) bzw. oraler (o) Gabe von 50 mg Dikalium-Chlorazepat. Einzelwerte, Medianwerte (N = 6) im Vergleich mit den Summen aus den Medianwerten der 28 Eigenschaften.

VP	P-Serie	O-Serie
1	13 s, 2 v	9 s, 9 v
2	10 s, 18 v	2 s, 24 v
3	15 s, 13 v	21 s, 7 v
4	21 s, 5 v	17 s, 11 v
5	23 s, 4 v	27 s, 1 v
6	20 s, 1 v	15 s, 10 v
	103 s, 42 v	91 s, 62 v

Tab.47: Konstanz des Depressionsfragebogens während der Versuchsserien. s = stabil bleibende, v = innerhalb der Serie ins Konträre wechselnd (variable) Eigenschaften.

Applikationsform	p-Serie							o-Serie						
VP	V	1	2	3	4	5	6	V	1	2	3	4	5	6
Symptome														
Müdigkeit		X	X	X		X	X		X	X	X	X		X
weiche Knie		X		X			X		X	X	X	X		X
schwankender Gang				X	X			X	X	X	X	X		X
taumelig								X	X					
benommen			X	X		X			X			X		X
subj.langsamere Reaktion		X	X	X		X	X		X	X	X	X		X
Konzentrationsschwierigkeit		X		X	X	X			X	X	X	X	X	X
schwerer Kopf			X							X				
Gähnen		X		X					X	X	X	X		X
schwere Augenlider		X	X	X	X				X	X	X	X	X	X
Artikulationsschwierigkeiten									X				X	
Schlafphasen		X	X	X	X		X		X	X	X	X		X
Einnicken bei Tests									X		X			X

Tab.48: Äußerungen und Symptome nach parenteraler bzw. oraler Gabe von 50 mg Dikalium-Chlorazepat.

	Test 1 Leertest		Test 2 30 '		Test 3 3 h		Test 4 9 h		Test 5 24 h	
	p	o	p	o	p	o	p	o	p	o
1	64	71	60	72	61	65	64	71	66	68
2	90	83	75	88	82	80	82	87	90	85
3	73	76	73	77	75	72	67	76	72	73
4	63	73	61	73	61	65	66	72	64	71
5	79	84	80	85	73	80	74	83	77	81
6	74	72	70	77	69	75	70	79	73	70
7	62	70	60	72	59	62	66	73	67	66
8	85	87	81	91	80	81	84	82	85	86
9	76	77	72	77	67	70	74	76	76	73
10	67	67	64	67	60	60	65	67	64	63

Tab. 49: Herzfrequenz (P) in Pulse/min vor und nach parenteraler (p) bzw. oraler (o) Gabe von 50 mg Dikalium-Chlorazepat. Medianwerte (N = 6) zu 10 Meßzeitpunkten.

	Test 1 Leertest		Test 2 30 '		Test 3 3 h		Test 4 9 h		Test 5 24 h	
	p	o	p	o	p	o	p	o	p	o
1	13	10	10	9	11	10	10	7	12	10
2	23	21	22	26	25	26	19	26	23	26
3	16	15	15	15	21	16	14	14	14	15
4	10	11	10	8	10	10	10	10	9	10
5	17	19	20	29	22	15	23	25	20	19
6	17	13	10	14	17	10	14	15	15	16
7	10	7	10	10	10	9	8	8	10	9
8	26	26	24	29	28	28	24	29	20	32
9	19	16	13	14	14	13	16	19	14	19
10	13	9	9	8	10	8	9	8	10	11

Tab. 50: Atemfrequenz (A) in Atemzüge/min vor und nach parenteraler (p) bzw. oraler (o) Gabe von 50 mg Dikalium-Chlorazepat. Medianwerte (N = 6) zu 10 Meßzeitpunkten.

	Test 1 Leertest		Test 2 30 '		Test 3 3 h		Test 4 9 h		Test 5 24 h	
	BS	BD	BS	BD	BS	BD	BS	BD	BS	BD
1	115	80	110	70	105	70	103	68	103	70
2	120	75	125	83	125	85	123	80	123	78
3	120	73	115	73	115	70	113	73	118	73
4	115	70	105	70	120	70	100	70	105	70
5	133	83	120	80	110	75	120	80	125	80
6	118	78	113	73	110	73	110	75	110	73
7	115	70	105	70	105	70	100	70	105	70
8	130	80	123	80	128	78	125	80	128	80
9	120	73	110	70	118	70	110	78	110	78
10	115	70	98	70	100	68	105	70	100	70

Tab. 51: Systolischer und diastolischer Blutdruck (BS + BD) in mm Hg vor und nach parenteraler Gabe von 50 mg Dikalium-Chlorazepat zu 10 Meßzeitpunkten. Medianwerte (N = 6).

	Test 1 Leertest		Test 2 30 '		Test 3 3 h		Test 4 9 h		Test 5 24 h	
	BS	BD	BS	BD	BS	BD	BS	BD	BS	BD
1	105	65	105	70	103	68	103	70	108	75
2	130	83	123	80	115	73	120	78	125	80
3	110	78	110	70	108	70	113	70	113	75
4	110	70	100	73	100	65	115	70	110	70
5	130	80	120	78	115	78	130	85	130	78
6	113	70	105	65	105	70	113	70	110	75
7	105	70	105	70	100	70	110	70	110	70
8	128	85	108	75	120	78	128	83	128	88
9	113	70	110	70	105	70	115	70	115	73
10	110	75	105	70	100	65	110	70	110	70

Abb. 52: Systolischer und diastolischer Blutdruck (BS + BD) in mm Hg vor und nach oraler Gabe von 50 mg Dikalium-Chlorazepat zu 10 Meßzeitpunkten. Medianwerte (N = 6).

	Test 1 Leertest		Test 2 30 '		Test 3 3 h		Test 4 9 h		Test 5 24 h	
	p	o	p	o	p	o	p	o	p	o
1	235	245	170	170	150	140	140	190	275	280
2	170	210	90	115	115	140	115	130	200	245
3	205	240	105	160	130	105	135	145	215	255
4	225	260	90	180	135	205	130	165	255	245
5	170	205	105	140	115	95	115	180	205	240
6	135	255	105	245	120	110	135	195	205	250
7	205	230	110	160	130	95	135	185	210	250
8	145	205	80	135	100	90	110	140	185	190
9	150	250	95	155	115	100	110	155	205	210
10	145	250	105	160	135	110	130	135	225	210

Abb. 53: Hautwiderstand (H) in kΩ vor und nach parenteraler (p) bzw. oraler (o) Gabe von 50 mg Dikalium-Chlorazepat zu 10 Meßzeitpunkten. Medianwerte (N = 6).

7. LITERATUR

1. ABRUZZO, C.W., M.A. BROOKS, S. COTLER, S.A. KAPLAN: Differencial Pulse Polarographic Essay Procedure and in Vitro Biopharmaceutical Properties of Dipotassium Chlorazepate. J. Pharmacokin. Biopharm. 4, 29-41 (1976)

2. BERTOYE, A., D. ROBERT, J.F. BULOT, P. MONIER, M. BERUARD: Utilisation Prolongée de Fortes Doses de Chlorazepate Dipotassique. Lyon Medical 228, 387-389 (1972)

3. CONNER, J.T., N. PARSON, R.L. KATZ, S. WAPNER, J.W. BELLVILLE: Evaluation of Lorazepam and Pentobarbital as Surgical Premedicants. Clin. Pharmakol. Therap. 19, 24-29 (1976)

4. COOPER, A.J., R.V. MAGNUS, M.ROSE, A.PHAJOO, N.P. LANCASTER, P. POLLARD, P. KNOWLSON: Controlled Trial of Dipotassium Chlorazepate (Tranxene ^{R}) in Anxiety. Brit. J. Psychiat. 123, 475-476 (1973)

5. DUREMAN, J., B. NORRMAN: Clinical and Experimental Comparison of Diazepam, Chlorazepate and Placebo. Psychopharmacologia (Berl.) 40, 277-284 (1975)

6. HAASE, H.J.: Therapie mit Psychopharmaka und anderen psychotropen Pharmaka. Stuttgart-New York, Schattauer (1972)

7. HEIMANN, H., L. HORSCH, H.G. EISERT, H. HUBER: Klinische und Experimentelle Objektivierung von Stimmungsänderungen. Arzneim.-Forsch. 19, 467-469 (1969)

8. KASICH, A.M.: Chlorazepate Dipotassium in the Treatment of Anxiety Associated with Gastrointestinal Disease. Curr. Ther. Res. 15, 83-91 (1973)

9. OSGOOD, C.E., G.J. SUCI, P.H. TANNENBERG: The Measurement of Meaning. University of Illinois Press, Urbana (1957)

10. RAVEUX, R., P. GROS, J. NAVARRO: Etudes de l' Excrétion du Chlorazepate Dipotassique et de ses Métabolites Urinaires. Chim. Thér. 5, 357-360 (1969)

11. SACHS, L.: Angewandte Statistik 4. Auflage. Berlin. Springer-Verlag (1974)

12. SKUPIN, G., H.G. FRANZKE: Tranxilium R 20 (Dikalium-Chlorazepat) als 24 Stunden Tranquilizer. Med. Welt (N.F.) 26, 956-959 (1975)

13. STAAK, M., A. MOOSMAYER: Pharmakokinetische Untersuchungen über Wechselwirkung zwischen Dikalium-Chlorazepat und Alkohol nach oraler Applikation. Arzneim.-Forsch. 28, 1187-1191 (1978)

14. STAAK, M., G. RAFF, W. NUSSER: Pharmacopsychological Investigations Concerning the Combined Effects of Dipotassium Chlorazepate and Ethanol. Int. J. Clin. Pharmacol. 17, 205-212 (1979)

15. STAAK, M., G. RAFF, H. STROHM: Pharmacapsychological Investigation of Changes in Mood Induced by Dipotassium with and without simultaneous Alcohol Administration. Int. J. Clin. Pharmacol. 18, (1980), im Druck

16. WASSELIN, M., P. LACASSIN: Essai chlinique du Chlorazépate Dipotassique sous forme injectable en milieu psychiatrique. Psychol. Méd. 4, 773-783 (1972)

17. WIERSUM, J.: Chlorazepate Dipotassium in Anxiety: A Double-Blind Trial with Diazepam Controls. Curr. Ther. Res. 14, 442-447 (1972)

18. V. ZERSSEN, D., D.M. KOELLER, E.R. REY: Die Befindlichkeitsskala (B-S), ein einfaches Instrument zur Objektivierung von Befindlichkeitsstörungen, insbesondere im Rahmen von Längsschnittuntersuchungen. Arzneim. Forsch. 20, 915-918 (1970)

Herrn Professor Dr. med. M. Staak danke ich herzlich für die Überlassung des Themas, die hilfreiche Unterstützung und die zahlreichen Hinweise und Anregungen während der Ausarbeitung.

Herrn Dr. med. G. Raff danke ich für die Betreuung während der Versuche, Herrn Dr. rer. nat. A. Moosmayer und seinen Mitarbeitern für die Ausführung der chemischen Analysen.

LEBENSLAUF

Am 9.8.1949 wurde ich, Anton Josef Kleinschmidt, als Sohn des Dipl.-Ing. Anton Kleinschmidt und seiner Ehefrau Martha, geborene Hackenschmied, in Boos/Memmingen geboren.

Von 1956 bis 1960 besuchte ich die Grundschule in Backnang. 1960 wechselte ich auf das Gymnasium über und legte 1968 die Reifeprüfung am Fördegymnasium in Flensburg ab. Anschließend begann ich eine Ausbildung bei der Firma Hoechst AG in Frankfurt/Main, die ich 1970 mit der Kaufmannsgehilfenprüfung als Industriekaufmann abschloß. Nach einem halbjährigen technischen Praktikum im gleichen Unternehmen nahm ich im Frühjahr 1971 das Studium des Textilingenieurs an der FH Reutlingen auf und beendete es im Frühjahr 1974 mit meiner Graduierung.

Im Sommersemester 1974 begann ich das Studium der Zahnmedizin an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen. Dort legte ich 1977 die zahnärztliche Vorprüfung ab. Mit dem Abschluß des Staatsexamens am 18. Juni 1980 erhielt ich die Approbation als Zahnarzt.